

Aus der Klinik für Kardiologie und Pneumologie
(Prof. Dr. med. G. Hasenfuß)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Akuter ST-Strecken-Hebungsinfarkt
(STEMI) bei Patientinnen und Patienten
mit zusätzlich chronischem Verschluss
in einem Nicht-Infarkt-Gefäß: klinische
Relevanz und prognostische Bedeutung**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Matthias Scholz

aus

Hildesheim

Göttingen 2017

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

Referent: Prof. Dr. L. S. Maier

Ko-Referentin: PD Dr. H. Schneider

Datum der mündlichen Prüfung: 24.04.2018

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Akuter ST-Strecken-Hebungsinfarkt (STEMI) bei Patientinnen und Patienten mit zusätzlich chronischem Verschluss in einem Nicht-Infarkt-Gefäß: klinische Relevanz und prognostische Bedeutung“ eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den
(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	V
Abkürzungsverzeichnis.....	VII
1 Einleitung	1
1.1 Epidemiologie der koronaren Herzkrankheit.....	1
1.2 Koronar Anatomie und Versorgungstyp	2
1.3 Koronare Herzkrankheit.....	4
1.3.1 Definition und Pathogenese.....	4
1.3.2 Koronarstenosen.....	6
1.3.3 Chronische Koronargefäßverschlüsse	7
1.3.4 Kollateralversorgung.....	11
1.4 Akutes Koronarsyndrom und ST-Strecken-Hebungsinfarkt	13
1.4.1 Definition	13
1.4.2 Symptomatik	14
1.4.3 Diagnostik	15
1.4.4 Leitlinienkonforme STEMI-Therapie.....	16
1.4.5 STEMI und Mehrgefäßerkrankung.....	18
1.4.6 STEMI mit zusätzlich chronisch verschlossenem Nicht-Infarkt-Gefäß.....	18
2 Fragestellung	21
3 Patienten und Methoden.....	22
3.1 Patientenkollektiv	22
3.2 Aus der Analyse ausgeschlossene Patienten	22
3.3 Einteilung nach Patientengruppen	22
3.4 Datenerfassung.....	23
3.5 Erfassung angiographischer Merkmale.....	25
3.6 EKG-Analyse.....	28
3.7 Basischarakteristika	28
3.8 Behandlungszeiten und rettungstechnische Daten.....	30
3.9 Statistik.....	30
4 Ergebnisse	32
4.1 Patienten	32
4.1.1 Eingeschlossene Patienten.....	32
4.1.2 Transportart und Patientenherkunft	34
4.2 Vergleich STEMI-Patienten mit und ohne CTO _{NIRA}	35
4.2.1 Kardiovaskuläre Risikofaktoren.....	35
4.2.2 Vorerkrankungen.....	38
4.2.3 Infarktlokalisierung	39

Inhaltsverzeichnis	II
4.2.4 LV-Funktion	40
4.2.5 Risikoprofil und Komplikationen.....	41
4.2.6 Angiographische und prozedurale Charakteristika	43
4.2.7 Kurzzeitsterblichkeit.....	47
4.3 STEMI-Patienten mit CTO _{NIRA}	48
4.3.1 CTO _{NIRA} -Lokalisation	48
4.3.2 Versorgungstyp.....	52
4.3.3 Kollateralstatus	53
4.3.4 Hinweise auf einen früheren Myokardinfarkt.....	56
4.3.5 Kurzzeitsterblichkeit und Patientenrisiko	56
4.3.5.1 Kurzzeitsterblichkeit und TIMI Risk Score abhängig vom betroffenen CTO-Gefäß.....	57
4.3.5.2 Kurzzeitsterblichkeit abhängig vom akut betroffenen STEMI-Gefäß.....	58
4.3.5.3 Kurzzeitsterblichkeit unter Berücksichtigung von CTO _{NIRA} -und STEMI- Gefäßlokalisierung.....	59
4.3.5.4 Kurzzeitsterblichkeit und TIMI Risk Score abhängig vom CTO-Gefäßabschnitt.....	61
4.3.5.5 Kurzzeitsterblichkeit abhängig von der CTO-Segmentlokalisierung und dem Koronarversorgungstyp.....	62
4.3.5.6 Kurzzeitsterblichkeit abhängig von der Kollateralversorgung.....	67
4.3.5.7 Kurzzeitsterblichkeit bei Patienten mit und ohne Hinweis auf einen früheren Myokardinfarkt	70
5 Diskussion	71
5.1 STEMI-Patienten mit und ohne zusätzlich chronischen Verschluss.....	72
5.1.1 Gefäßerkrankungstyp und prognostische Bedeutung	72
5.1.2 Einfluss von Komorbiditäten und Alter	73
5.1.3 Kardiovaskuläre Risikofaktoren.....	74
5.1.4 Reduzierte LV-Funktion	75
5.1.5 Schock und präklinische Reanimation.....	76
5.1.6 Erfolgsrate der Akutintervention.....	76
5.2 STEMI-Patienten mit zusätzlich chronischem Verschluss: Bedeutung von Koronarstatus, Kollateralversorgung und früherem Infarkt	77
5.2.1 Vorkommen eines CTO _{NIRA} in den unterschiedlichen Koronargefäßen.....	77
5.2.2 Prognostische Bedeutung der Lokalisation des CTO _{NIRA} in den unterschiedlichen Koronargefäßen.....	78
5.2.3 Prognostische Bedeutung der Lokalisation des CTO _{NIRA} in unterschiedlichen Koronargefäßsegmenten	80
5.2.4 Besondere prognostische Bedeutung eines CTO _{NIRA} der proximalen RCA bei Rechtsversorgungstyp.....	83
5.2.5 Bedeutung der Kollateralversorgung bei CTO _{NIRA}	84
5.2.6 Besondere Bedeutung einer Kollateralisierung über das Infarktgefäß als Donor-Arterie.....	85
5.2.7 Dokumentierter früherer Infarkt	87
5.3 Risikobewertung bei STEMI-Patienten.....	89
5.3.1 Etablierte Risikoscores bei STEMI-Patienten.....	89
5.3.2 Risikobewertung im Rahmen der Qualitätssicherung	91
5.4 Ausblick	93
5.5 Limitationen	95
6 Zusammenfassung	97

7 Anhang	98
7.1 FITT-STEMI-Dokumentationsbogen.....	98
7.2 Angiographischer Beispielbefund.....	100
7.3 Basischarakteristika der Gesamtgruppe.....	101
7.4 Basischarakteristika nach CTO-Gefäßlokalisierung.....	102
8 Literaturverzeichnis.....	105

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Segmentdefinition nach: The SYNTAX Score (Sianos et al. 2005)	27
Abbildung 2: Flussdiagramm Patienteneinschluss	33
Abbildung 3: Anteil des Gefäßerkrankungstyps der Patienten in %.....	33
Abbildung 4: Verteilung nach Transportart zur PCI-Klinik in %	34
Abbildung 5: Patientenherkunft nach Postleitzahl.....	35
Abbildung 6: Geschlechterverteilung in der Gesamtgruppe und bei Ein- und Mehrgefäß-KHK mit und ohne CTO _{NIRA}	36
Abbildung 7: Durchschnittliches Patientenalter in der Gesamtgruppe und bei Ein- und Mehrgefäß-KHK mit und ohne CTO _{NIRA}	36
Abbildung 8: Anteil der Patienten mit Diabetes mellitus in der Gesamtgruppe und bei Ein- und Mehrgefäß-KHK mit und ohne CTO _{NIRA}	37
Abbildung 9: Anteil der Raucher in der Gesamtgruppe und bei Ein- und Mehrgefäß-KHK mit und ohne CTO _{NIRA}	38
Abbildung 10: Anteil Patienten mit Myokardinfarkt in der Vorgeschichte in der Gesamtgruppe und bei Ein- und Mehrgefäß-KHK mit und ohne CTO _{NIRA}	39
Abbildung 11: Anteil Patienten mit Apoplex in der Vorgeschichte in der Gesamtgruppe und bei Ein- und Mehrgefäß-KHK mit und ohne CTO _{NIRA}	39
Abbildung 12: Infarktlokalisierung im EKG.....	40
Abbildung 13: Anteil der LV-Ejektionsfraktionsbereiche in der Gesamtgruppe und bei Ein- und Mehrgefäß-KHK mit und ohne CTO _{NIRA}	41
Abbildung 14: Anteil TIMI Risk Score-Gruppen in der Gesamtgruppe und bei Ein- und Mehrgefäß-KHK mit und ohne CTO _{NIRA}	41
Abbildung 15: Anteil Killip-Klassifikation in der Gesamtgruppe und bei Ein- und Mehrgefäß-KHK mit und ohne CTO _{NIRA}	42
Abbildung 16: Anteil der Patienten mit präklinischer mechanischer Reanimation in der Gesamtgruppe und bei Ein- und Mehrgefäß-KHK mit und ohne CTO _{NIRA}	43
Abbildung 17: Rekanalisiertes Gefäß	44
Abbildung 18: Anteil TIMI Grade Flow Vor-PCI in % in der Gesamtgruppe und bei Ein- und Mehrgefäß-KHK mit und ohne CTO _{NIRA}	45
Abbildung 19: Anteil TIMI Grade Flow Nach-PCI in % in der Gesamtgruppe und bei Ein- und Mehrgefäß-KHK mit und ohne CTO _{NIRA}	46
Abbildung 20: C2B-Zeiten im Median in der Gesamtgruppe und bei Ein- und Mehrgefäß-KHK mit und ohne CTO _{NIRA}	46
Abbildung 21: Krankenhaussterblichkeit in der Gesamtgruppe und bei Ein- und Mehrgefäß-KHK mit und ohne CTO _{NIRA}	47
Abbildung 22: Krankenhaussterblichkeit bei Patienten mit Schock in der Gesamtgruppe und bei Ein- und Mehrgefäß-KHK mit und ohne CTO _{NIRA}	48
Abbildung 23: Anteil Patienten mit CTO _{NIRA} an der Gesamtgruppe.....	49
Abbildung 24: Anteil CTO _{NIRA} -Gefäß.....	49
Abbildung 25: Anteil der CTO-Segmentlokalisierung in der RCA	50
Abbildung 26: Anteil der CTO-Segmentlokalisierung im RIVA	51
Abbildung 27: Anteil der CTO-Segmentlokalisierung im RCX.....	51
Abbildung 28: Anteil CTO _{NIRA} -Abschnitt.....	52
Abbildung 29: Versorgungstyp.....	53
Abbildung 30: Anteil Kollateralversorgung des CTO-Gefäßes	53
Abbildung 31: Art der Kollateralisierung.....	54
Abbildung 32: Herkunft der interkoronaren Kollaterale	55
Abbildung 33: Kollateralabgang in Bezug zum akuten Verschluss	55

Tabellenverzeichnis	V
Abbildung 34: Krankenhaussterblichkeit (%) in Abhängigkeit vom CTO-Gefäß.....	57
Abbildung 35: Anteil der Patienten mit Schock (%) in Abhängigkeit vom CTO-Gefäß	58
Abbildung 36: Krankenhaussterblichkeit (%) in Abhängigkeit vom CTO-Gefäß bei Patienten mit Schock und 1 CTO _{NIRA}	58
Abbildung 37: Krankenhaussterblichkeit (%) in Abhängigkeit vom akuten Infarktgefäß (<i>culprit lesion</i>) bei STEMI-Patienten mit PCI und 1CTO _{NIRA}	59
Abbildung 38: Krankenhaussterblichkeit (%) in Abhängigkeit vom CTO-Gefäßabschnitt	61
Abbildung 39: Anteil der Patienten mit Schock (%) in Abhängigkeit vom CTO-Gefäßabschnitt	62
Abbildung 40: Krankenhaussterblichkeit (%) nach CTO-Gefäßsegmenten in der RCA in Abhängigkeit vom Versorgungstyp.....	63
Abbildung 41: Krankenhaussterblichkeit (%) nach CTO-Gefäßsegmenten im RIVA in Abhängigkeit vom Versorgungstyp.....	66
Abbildung 42: Krankenhaussterblichkeit (%) nach CTO-Gefäßsegmenten im RCX in Abhängigkeit vom Versorgungstyp.....	66
Abbildung 43: Krankenhaussterblichkeit (%) in Abhängigkeit von der Kollateralversorgung.....	67
Abbildung 44: Krankenhaussterblichkeit (%) nach Herkunft der Kollaterale	68
Abbildung 45: Krankenhaussterblichkeit (%) nach Ursprungsort der IRA-Kollaterale	68
Abbildung 46: Aktueller FITT-STEMI-Dokumentationsbogen (Stand 10/2016, Seite 1/2; (Scholz et al. 2012))	98
Abbildung 47: Aktueller FITT-STEMI-Dokumentationsbogen (Stand 10/2016, Seite 2/2; (Scholz et al. 2012))	99
Abbildung 48: CTO in Segment 1 der RCA mit Brückenkollateralen.....	100
Abbildung 49: Akuter Verschluss in Segment 7 des RIVA	100
Abbildung 50: Akuter Verschluss in Segment 7 des RIVA nach Draht-Rekanalisation.....	100
Abbildung 51: Interkoronare Kollaterale via vormals verschlossenem RIVA nach Rekanalisation mit Darstellung der peripheren RCA.....	100

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: CTO _{NIRA} -Lokalisation im Vergleich.....	19
Tabelle 2: Im Dokumentationsbogen erfasste angiographische Merkmale	25
Tabelle 3: Im Dokumentationsbogen erfasste Patientencharakteristika.....	29
Tabelle 4: Gründe für fehlende Angabe des Gefäßerkrankungstyps	32
Tabelle 5: Gründe für nicht erfolgte primäre PCI.....	44
Tabelle 6: Anteil der Patienten mit Hinweis auf einen abgelaufenen, früheren Infarkt.....	56
Tabelle 7: Zusammenhang zwischen CTO- und Infarktgefäß mit Blick auf das Patienten- outcome (STEMI-Patienten mit 1CTO _{NIRA} , Rechtsversorgungstyp und PCI)	60
Tabelle 8: Zusammenhang zwischen CTO- und Infarktgefäß mit Blick auf das Patienten- outcome (STEMI-Patienten mit 1CTO _{NIRA} , Linksversorgungstyp und PCI)	60
Tabelle 9: Krankenhaussterblichkeit und unabhängige Prädiktoren bei STEMI-Patienten mit 1CTO _{NIRA} ; Multivariates Logit-Modell nach Vortest	64
Tabelle 10: Unabhängige Prädiktoren der Krankenhaussterblichkeit bei STEMI-Patienten mit 1 CTO _{NIRA} ; Multivariates Logit-Modell nach <i>backward stepwise</i> -Methode	65
Tabelle 11: Zusammenhang zwischen CTO- und Infarktgefäß mit Blick auf das Patienten- outcome (STEMI-Patienten mit 1CTO _{NIRA} in RCA Segment 1, Rechtsversorgungstyp und PCI)	65
Tabelle 12: Kollateralisierung bei STEMI-Patienten mit 1CTO _{NIRA} in der RCA.....	69
Tabelle 13: Kollateralisierung bei STEMI-Patienten mit 1CTO _{NIRA} im RIVA.....	69

Tabellenverzeichnis	VI
Tabelle 14: Kollateralisierung bei STEMI-Patienten mit 1CTO _{NIRA} im RCX.....	69
Tabelle 15: Krankenhaussterblichkeit bei Patienten mit und ohne dokumentierten früheren Infarkt	70
Tabelle 16: Basischarakteristika der Gesamtgruppe und bei Ein- und Mehrgefäß-KHK mit und ohne CTO _{NIRA}	101
Tabelle 17: Basischarakteristika aller STEMI-Patienten mit einem CTO _{NIRA} in der Gesamtgruppe und nach CTO-Gefäßlokalisierung	102
Tabelle 18: Basischarakteristika aller STEMI-Patienten mit einem CTO _{NIRA} : Lokalisation in Segment 1 der RCA bei Rechtsversorgungstyp vs. alle anderen STEMI-Patienten mit einem CTO _{NIRA}	103
Tabelle 19: Endgültiges Ergebnis der <i>backward stepwise</i> -Modell-Konstruktion nach 19 Schritten; Übersicht über alle in diesem multivariaten Modell berücksichtigten Variablen	104

Abkürzungsverzeichnis

ACC	American College of Cardiology
ACS	<i>Acute coronary syndrome</i> (akutes Koronarsyndrom)
AHA	American Heart Association
AP	Angina Pectoris
BMI	Body Mass Index
C2B-Zeit	<i>Contact-to-ballon-Zeit</i>
CABG	<i>Coronary artery bypass graft</i> (Koronararterienbypass)
CC grade	<i>Collateral connection grade</i> (Kollateralverbindungs-Klassifizierung)
CTO	<i>Chronic total occlusion</i> (chronischer Totalverschluss)
CTO _{NIRA}	<i>Chronic total occlusion in a noninfarct-related artery</i> (chronischer Totalverschluss in einem Nicht-Infarkt-Gefäß)
DM	Diabetes mellitus
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
et al.	et alii
FITT-STEMI	Feedback-Intervention and Treatment-Times in ST-Elevation Myocardial Infarction
IIH	Infarkt Intrahospital
IRA	<i>Infarct-related artery</i> (vom akuten Infarkt betroffene Koronararterie)
KHK	Koronare Herzkrankheit
KHS	Krankenhaus
LCA	<i>Left coronary artery</i> (linke Koronararterie)
LMCA	<i>Left main coronary artery</i> (Hauptstamm der linken Koronararterie)
LV	Linker Ventrikel
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MACCE	<i>Major adverse cardiac and cerebrovascular events</i> (schwere kardiale und zerebrovaskuläre Ereignisse: Schlaganfall, Herzinfarkt, Tod)
MVD	<i>Multivessel disease</i> (Mehrgefäßerkrankung)
NSTEMI	<i>Non ST-segment elevation myocardial infarction</i> (Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt)
PCI	<i>Percutaneous coronary intervention</i> (perkutane Koronarintervention)
PLA	Posterolateralast
RCA	<i>Right coronary artery</i> (rechte Koronararterie)
RCX	<i>Ramus circumflexus</i>
RIVA	<i>Ramus interventricularis anterior</i>
RIVP	<i>Ramus interventricularis posterior</i>
SVD	<i>Single vessel disease</i> (Eingefäßerkrankung)

STEMI	<i>ST-segment elevation myocardial infarction</i> (ST-Strecken-Hebungsinfarkt)
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction
TRS	TIMI Risk Score
UMG	Universitätsmedizin Göttingen
WHO	World Health Organization
ZVD	<i>Zerovessel disease</i> (Nullgefäßerkrankung)

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie der koronaren Herzkrankheit

Ein Blick in die regelmäßig veröffentlichte Gesundheitsberichterstattung des Bundes genügt, um sich der Bedeutung der koronaren Herzkrankheit (KHK) für die Gesundheit in der Gesellschaft bewusst zu werden. Nach Angaben des Statistischen Bundesamtes und des Robert Koch-Institutes stehen in der Bundesrepublik Deutschland mit 39,7 % aller Todesfälle auch weiterhin die Erkrankungen des Kreislaufsystems an der Spitze der Todesursachen. Sowohl bei den Frauen (13,3 % aller Todesfälle) als auch bei den Männern (15,6 % aller Todesfälle) führen die ischämischen Herzkrankheiten die Todesursachenstatistiken an. Das Hauptaugenmerk liegt dabei auf dem akuten Myokardinfarkt, der bei Frauen für 5,2 % und bei Männern für 7,1 % aller Todesfälle in Deutschland im Jahr 2013 verantwortlich war (Robert Koch-Institut 2015). Betrachtet man darüber hinaus die Herz-Kreislauf-Erkrankungen im Licht des immer stärker zunehmenden Kostendrucks im Gesundheitswesen, so zeigt sich, dass diese auch hier mit einem Anteil von 14,5 % an den direkten Krankheitskosten führend waren (Robert Koch-Institut 2015).

Aufgrund dieses hohen Stellenwertes der ischämischen Herzkrankheiten wird viel Aufmerksamkeit auf die Optimierung von Prävention, Diagnostik und Therapie gerichtet. Durch gezielte Maßnahmen in diesen Bereichen im Sinne einer leitlinienkonformen Diagnostik und Therapie, basierend auf Empfehlungen der European Society of Cardiology (ESC) (Steg et al. 2012), ist die Sterberate des Myokardinfarkts seit Jahren rückläufig. Sie fiel im Zeitraum von 1998 bis 2013 um ca. 50 % (Robert Koch-Institut 2015). Ein großer Teil dieser Patientinnen und Patienten (zur besseren Lesbarkeit wird im Folgenden überwiegend die männliche Sprachform verwendet, soweit diese verwendet wird, gilt sie auch für die weibliche) verstirbt allerdings bereits, bevor überhaupt das Krankenhaus (KHS) erreicht wird. In dieser prähospitalen Phase liegt daher das größte Potenzial für mögliche Letalitätssenkungen (Hamm 2004b).

Nach Daten aus der gesetzlichen Qualitätssicherung lag die Rate von intra- oder post-prozedural schweren kardialen und zerebrovaskulären Ereignissen (MACCE = *major adverse cardiac and cerebrovascular events*) bei Patienten mit akutem ST-Strecken-Hebungsinfarkt (STEMI = *ST-segment elevation myocardial infarction*), die im Rahmen einer perkutanen Koronarintervention (PCI = *percutaneous coronary intervention*) behandelt wurden, im Jahr 2015 in Deutschland bei 10,01 % (IQTIG - Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen 2016). Diese Rate an MACCE, bei der vor allem die Krankenhaussterblichkeit den Großteil der Ereignisse ausmacht, ist allerdings in den letzten Jahren kontinuierlich angestiegen (AQUA - Institut für angewandte

Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH 2014). Hierzu trägt unter anderem die vermehrt invasive Behandlung zunehmend älterer und kränkerer STEMI-Patienten bei. Vor diesem Hintergrund kommt im Rahmen der STEMI-Versorgung der Bewertung des individuellen Patientenrisikos eine immer größere Bedeutung zu. Mit Hilfe von Risiko-Scores ist es dabei möglich, das individuelle Risiko zu definieren und auch in der Behandlung risikoadjustiert vorzugehen. Nach Angaben aus der Literatur haben STEMI-Patienten mit einer koronaren Mehrgefäßerkrankung eine erhöhte Sterblichkeit (Sorajja et al. 2007). Bisher ist allerdings nur wenig darüber bekannt, ob, und inwieweit die Prognose weiter verschlechtert wird, wenn bei diesen STEMI-Patienten zusätzlich ein bereits vorhandener chronischer Verschluss in einem Nicht-Infarkt-Gefäß vorliegt. Hierauf soll in der folgenden Arbeit der Fokus gelegt werden.

1.2 Koronaranatomie und Versorgungstyp

Als *Vasa privata* des Herzens haben die Koronargefäße die Aufgabe, den Herzmuskel mit ausreichend Blut und somit Sauerstoff zu versorgen, um die Pumpfunktion des Herzens aufrechtzuerhalten. Als funktionelle Endarterie kommt hierbei jedem einzelnen Gefäß eine besondere Rolle zu, da normalerweise kaum ausgeprägte Kollateralkreisläufe existieren und es im Falle eines Gefäßverschlusses schnell zu einer Unterversorgung des Myokards und somit zum Untergang von Herzmuskelzellen kommen kann (Drenckhahn 2004).

Das Koronarsystem gliedert sich in drei Hauptäste: den *Ramus interventricularis anterior* (RIVA) und den *Ramus circumflexus* (RCX) der linken Koronararterie (LCA = *left coronary artery*) sowie die rechte Koronararterie (RCA = *right coronary artery*). Die rechte und linke Koronararterie entspringen direkt der Aorta ascendens knapp oberhalb der Aortenklappe. Sie verlaufen epikardial und versorgen so das Myokard von außen nach innen (Baer und Rosenkranz 2011).

Zunächst verläuft die LCA meist als gemeinsamer Hauptstamm, der sich in der Regel schon nach wenigen Millimetern in den RIVA und den RCX aufteilt. Während der RIVA mit seinen Ästen vor allem die Vorder- und Lateralwand des linken Ventrikels (*Ramus diagonalis*) und das Septum (*Rami septales*) versorgt, unterhält der RCX über Marginal- und Posterolateraläste (PLA) größtenteils die Lateral- und Hinterwand des linken Ventrikels. Als relativ häufige Variante entspringt der LCA zwischen RIVA und RCX noch ein *Ramus intermedius*. Im Gegensatz zum relativ kurzen Verlauf der LCA verläuft die RCA zumeist langstreckig als eigenständiger Hauptstamm und gibt dabei nur wenige rechtsventrikuläre Äste ab. Im distalen Abschnitt teilt sich die RCA, sofern angelegt, in einen *Ramus interventricularis posterior* (RIVP) und einen rechten PLA, diese beiden Äste versorgen unter

anderem den diaphragmalen Teil des Septums und des linken Ventrikels, im klinischen Gebrauch als Hinterwand bekannt. Des Weiteren gibt die RCA im proximalen Teil Äste zur Versorgung des rechten Atriums sowie die Sinusknotenarterie ab (Lapp und Krakau 2013).

Die Koronararterien weisen hinsichtlich ihrer Länge und des Gefäßdurchmessers interindividuell starke Unterschiede auf. Trotz dieser großen Anzahl an Variationsmöglichkeiten ist es möglich, die Koronarversorgung jeder Person einem bestimmten Versorgungstyp zuzuordnen. So wird in Literatur und Klinik ein Rechtsversorgungstyp von einem Linksversorgungstyp sowie von einem kodominanten Versorgungstyp unterschieden. Nach einer Arbeit von Daves (1970) wird der Verlauf der Koronararterien als ein Ring-Schleifen-System bezeichnet, dessen Grundlagen ein Gefäßring an der Herzbasis und eine senkrecht dazu verlaufende Gefäßschleife sind. Der Ring an der Basis wird von der RCA im rechten und dem RCX im linken *Sulcus atrioventricularis* gebildet. Die senkrecht dazu verlaufende Schleife besteht aus dem RIVP der RCA und dem RIVA der LCA, die u. a. im *Sulcus interventricularis* in Richtung Herzspitze ziehen. Für die Definition des Versorgungstyps ist an dieser Stelle die Kreuzungsregion von Schleife und Ring, als *Crux cordis* bezeichnet, von großer Bedeutung. Hierbei unterliegen gerade die an der Herzbasis gelegenen Gefäße starken interindividuellen Unterschieden. Ihre Ausprägungen, vor allem im Hinblick auf die Gefäßlänge, variieren gegensinnig. Je nachdem, in welchem Ausmaß die RCA oder der RCX über die *Crux cordis* hinausziehen und somit für die Versorgung der linksventrikulären Hinterwand verantwortlich sind, kann man den einzelnen Versorgungstyp im Koronarangiogramm abgrenzen (Lapp und Krakau 2013).

Definitionsgemäß entspringen beim Linksversorgungstyp die PLA und der RIVP einem kaliberstarken RCX (Veltman et al. 2015). Die LCA reicht in diesem Fall über die *Crux cordis* hinaus und versorgt den kompletten linken und zusätzlich noch einige Abschnitte des rechten Ventrikels. Aufgrund dieser unausgeglichene Myokardversorgung ist u. a. ein Linksversorgertyp beim akuten Koronarsyndrom mit einem signifikant schlechterem Outcome assoziiert (Goldberg et al. 2007; Kuno et al. 2013; Veltman et al. 2015).

Der Rechtsversorgungstyp hingegen ist durch eine stark ausgeprägte, über die *Crux cordis* hinausziehende RCA gekennzeichnet. Sie teilt sich in einen RIVP sowie in einige kräftige Posterolateraläste und versorgt somit Teile der Hinterwand und des Septums des linken Ventrikels, womit dessen Versorgung nicht nur von einem Gefäß abhängig ist. Patienten mit einem Rechtsversorgungstyp hätten somit bei einem Infarkt im Bereich der LCA noch eine gewisse Absicherung der Versorgung des linken Ventrikels über die RCA. Als kodominant bzw. ausgeglichen wird die Herzversorgung bezeichnet, wenn die kräftigen Posterolateraläste aus der linksseitigen RCX entspringen und der RIVP der RCA

entstammt. Das Herz wird in diesem Fall von zwei ähnlich stark ausgeprägten Hauptstämmen versorgt, wobei die RCA den diaphragmalen Teil des interventrikulären Septums und der RCX die linksventrikuläre Hinterwand versorgt (Lapp und Krakau 2013).

Es zeigt sich aufgrund einer uneinheitlichen Definition der Versorgungstypen eine breite Schwankung in den Häufigkeitsangaben. In der aktuellen Literatur wird die Prävalenz des Rechtsversorgungstyps mit ca. 86-90 % angegeben, während das Auftreten des Linksversorgungstyps bei 8-10 % und der kodominanten Variante zwischen 2-5 % liegt (Angelini et al. 2002; Bazzocchi et al. 2011; Kuno et al. 2013; Veltman et al. 2015).

1.3 Koronare Herzkrankheit

1.3.1 Definition und Pathogenese

Bei der KHK handelt es sich um eine Stenosierung großer Herzkranzgefäße, die zu einer Myokardischämie und typischen Symptomen führen kann. Ursächlich hierfür ist ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf des Myokards, auch als Koronarinsuffizienz bezeichnet (Renz-Polster und Krautzig 2008). Das klinische Erscheinungsbild der KHK kann sich chronisch oder akut manifestieren. Es umfasst asymptomatische (stumme) Ischämien, eine in Art und Dauer des Auftretens stabile Angina Pectoris (AP), Herzrhythmusstörungen, die ischämische Herzinsuffizienz sowie das vital bedrohliche „akute Koronarsyndrom“ (ACS = *acute coronary syndrome*) und den plötzlichen Herztod (Herold 2014). Die Koronarinsuffizienz kann pathogenetisch auf verschiedene Ursachen zurückzuführen sein, in den allermeisten Fällen ist die Atherosklerose der großen Koronargefäße ursächlich für die KHK (Libby 2002).

Es konnten zahlreiche kardiovaskuläre Risikofaktoren identifiziert werden, die das Gefäßendothel schädigen und zur Entstehung der Atherosklerose beitragen. Hierzu zählen vor allem das Rauchen, die Arterielle Hypertonie, eine Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus (DM), körperliche Inaktivität und (intraabdominelle) Adipositas sowie eine familiäre Disposition (Montalescot et al. 2013). Nachdem jahrelang die Ursache der Atherosklerose ausschließlich im krankhaft veränderten Auftreten der Blutfette vermutet wurde, zeigen neuere Studien, dass in den Entstehungsprozess neben Lipoproteinen vor allem Entzündungszellen des Blutes und Endothelzellen involviert sind, die auf komplexe Weise miteinander interagieren. Hierbei wird gerade der Entzündungsreaktion eine Schlüsselrolle in der Atherogenese zugeschrieben (Libby und Theroux 2005; Baer und Rosenkranz 2011). Begünstigt durch die Risikofaktoren kommt es anfänglich zu einer Beeinträchtigung der physiologischen Endothelfunktion und damit zu einer Anreicherung von LDL-Lipoproteinen in der Intima der Gefäßwand. Die dort gebundenen Lipoproteine werden in

einen oxidierten Zustand versetzt und lösen so, unter anderem zytokinvermittelt, eine Entzündungsreaktion aus. Teil dieser Reaktion ist, neben einer weiteren Akkumulation von Lipoproteinen in der Gefäßintima, eine vermehrte Expression von Leukozyten-Adhäsionsmolekülen (VCAM-1) sowie die Freisetzung chemotaktischer Substanzen, die dazu führen, dass Monozyten und T-Lymphozyten in die Intima eindringen können. Dabei kommt es zu einer ausgeprägten Kommunikation zwischen den eingewanderten Leukozyten und den Zellen der Gefäßintima, vornehmlich Endothel- und glatte Muskelzellen (*smooth muscle cells*). All diese Prozesse führen zu einer schleichenden Atherombildung (Libby und Theroux 2005; Baer und Rosenkranz 2011). In Gefäßintima und Media kommt es in der Folge zu einer direkten Verknüpfung beider pathogenetischer Ursachen, die den nächsten Schritt der Atherombildung charakterisiert: Die eingedrungenen Monozyten entwickeln sich zu Makrophagen und phagozytieren über Scavenger-Rezeptoren modifizierte Lipide und Lipoproteinbestandteile. Diese lipidangereicherten Makrophagen werden als Schaumzellen bezeichnet, imponieren im makroskopischen Bild als *fatty streaks* und lösen weitere entzündliche Reaktionen aus (Kröger und Libby 2011). So kommt es unter anderem, Mediator- und Wachstumsfaktor gekoppelt, zu einer Proliferation der fibrösen, extrazellulären Matrix, die mit einer Einwanderung von glatten Muskelzellen aus der *Tunica media* in die Gefäßintima einhergeht. Die hierbei entstehende fibrös-fettige Masse kennzeichnet die Entstehung einer stabilen atherosklerotischen Plaque und führt zu einer diskontinuierlichen Verdickung der Gefäßwand, welche das Gefäßlumen einengt und somit in einer signifikanten Stenose münden kann. Charakteristisch für diese stenosierenden, stabilen Läsionen ist vor allem eine dicke fibröse Kappe, die einen nur geringen Lipidpool umgibt (Libby 2002; Baer und Rosenkranz 2011). Durch die zunehmende Gefäßverengung kann es in Situationen, in denen der Sauerstoffbedarf des Myokards steigt, zu einer Minderversorgung des Herzmuskels kommen. Diese Myokardischämie ruft das klinische Bild einer häufig durch psychische oder physische Belastung ausgelösten stabilen AP hervor. Hierbei zeigt sich typischerweise ein retrosternaler, dumpfer oder drückender Brustschmerz, der in Hals, Unterkiefer, Schulter, linken Arm aber auch in das Epigastrium ausstrahlen kann und in der Regel durch Ruhe oder Nitroglyceringabe innerhalb weniger Minuten abklingt. Einige Patienten beklagen ausschließlich ein Druck- und Engegefühl bzw. ein Brennen im Thorax. Neben diesem Leitsymptom treten häufig noch weitere, eher unspezifische Symptome auf. So kann es zu Übelkeit und Schwindel sowie Atemnot kommen (Montalescot et al. 2013).

Akute und lebensgefährliche Ereignisse dagegen haben ihre Ursache überwiegend in einer Plaqueruptur (Falk et al. 1995). Meist geht diese von nicht-stenosierenden atherosklerotischen Läsionen aus, die aus einer dünn fibrös umhüllten Kappe mit einem lipid-

reichen Zentrum bestehen („komplizierte Läsion“). Am Ort dieser instabilen Läsion ist die Gefäßwand nur wenig elastisch, sodass es schnell zu Einrissen in der dünnen Plaquedecke kommen kann. Sobald diese Plaque einreißt, häufig ausgelöst durch Stresssituationen, werden an dieser Stelle Thrombozyten aktiviert und die Gerinnungskaskade mit Thrombusbildung in Gang gesetzt (Davies 2000; Libby 2002; Baer und Rosenkranz 2011). Der gebildete Thrombus kann einen kompletten Gefäßverschluss und damit eine absolute Myokardischämie zur Folge haben, welche schon nach ca. 10 Minuten zu elektronenmikroskopisch sichtbaren Veränderungen an den Zellorganellen führt. Bereits nach 30 Minuten sind die ersten Myokardschäden irreversibel und es kommt zum beginnenden nekrotischen Untergang von Myozyten im Sinne eines Herzinfarkts. Dieser Zelluntergang manifestiert sich im Stadium der Koagulationsnekrose nach etwa 4-6 h. Im Verlauf über mehrere Wochen kommt es dann zu einem nicht regenerationsfähigen Umbau des Herzmuskelgewebes zu Narbengewebe mit daraus resultierender Abnahme der Kontraktilität, die in einer Herzinsuffizienz münden kann (Bültmann et al. 2008). Je schneller das verschlossene Gefäß wiedereröffnet wird, desto geringer sind die Schäden am Myokard.

1.3.2 Koronarstenosen

Im Falle einer Stenosierung der Herzkranzgefäße kommt es aufgrund des reduzierten Blutdrucks in den distal der Stenose gelegenen Abschnitten zu einer verminderten Koronardurchblutung. Physiologischerweise kann die Koronardurchblutung z. B. in Belastungssituationen um das Vierfache gesteigert werden, um eine ausreichende Perfusion des Myokards zu gewährleisten (Koronarreserve). Auch bei stenosierten Gefäßen wird durch eine kompensatorische Dilatation und eine damit einhergehende Abnahme des Widerstands der poststenotischen Gefäßabschnitte dafür gesorgt, dass die Durchblutung der Koronarien, trotz reduzierten Perfusionsdrucks, aufrechterhalten bleibt. Bemerkbar macht sich eine Stenosierung erst ab einer Lumenverengung des Gefäßes von über 50 %. In diesem Falle reicht die kompensatorische Dilatation nicht mehr aus, um die maximale Koronardurchblutung zu gewährleisten. Somit kann der noch vorhandene Blutfluss in körperlichen Stresssituationen nicht mehr den Sauerstoffbedarf des Myokards decken. Ab einer Lumeneinengung von > 75 % kommt es zu einer belastungsabhängigen Ischämie mit der typischen AP-Symptomatik (Lapp und Krakau 2013).

Zur Klassifikation der Koronarstenosen werden koronarangiographisch unterschiedliche Merkmale betrachtet. Zur Beurteilung einer Engstelle wird vom Untersucher eine Stenosegradeinteilung vorgenommen. Während eine Stenosierung < 25 % als Wandunregelmäßigkeit beschrieben wird, spricht man ab einer Stenosierung > 90 % von einer höchstgradigen Stenose (Hamm et al. 2008). Der Stenosegrad ist allerdings nicht mit der eigentlichen

Lumeneinengung gleichzusetzen, sondern betrifft lediglich die Reduktion des Durchmessers. Daneben kann der noch vorhandene Koronarfluss über der Stenose- bzw. Verschlussstelle nach der TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction)-Klassifikation (TIMI Grade Flow) betrachtet werden (Chesebro et al. 1987). Diese Beurteilung findet vor allem bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt Anwendung und kann zudem zur Erfolgskontrolle nach Koronarintervention dienen. Ist kein Koronarfluss über die Stenose- bzw. Verschlussstelle hinaus zu ermitteln liegt ein TIMI-0-Fluss vor. Ein TIMI-III-Fluss dagegen bezeichnet eine vollständige und umgehende Perfusion des gesamten Gefäßes.

Als weiteres Klassifikationsmerkmal gilt die Stenosemorphologie nach den Kriterien der American Heart Association (AHA) und des American College of Cardiology (ACC). Hierbei wird die Engstelle unter anderem nach Länge, Kontur, Lage im Gefäß und Grad der Verkalkung beurteilt. Daneben ist auch die Lokalisation der Stenose von großer Bedeutung für Therapie und Prognose, je weiter proximal diese liegt, umso größer ist das abhängige Versorgungsgebiet (Ryan et al. 1993). Hinsichtlich der Anzahl der von einer Stenosierung > 50 % betroffenen großen epikardialen Gefäße (RCX, RIVA und RCA) kann man die koronare Herzkrankheit in eine 1-Gefäß-, 2-Gefäß- oder 3-Gefäß-KHK einteilen und so den Gefäßerkrankungstyp festlegen. Das Ausmaß der Gefäßerkrankung ist entscheidend für die Prognose. Patienten mit einer 3-Gefäß-KHK haben dabei allgemein eine ungünstigere Prognose (Emond et al. 1994).

Die Zusammenschau all dieser Klassifikationsparameter trägt dann, unter Berücksichtigung weiterer individueller Risikofaktoren des Patienten, maßgeblich zur Prognosebeurteilung und zur Therapieentscheidung (konservativ vs. katheter-interventionell vs. operativ) bei.

1.3.3 Chronische Koronargefäßverschlüsse

Eine Maximalausprägung der koronaren Herzerkrankung ist der vollständige Verschluss eines Koronargefäßes. Ein Verschluss kann zum einen akut als Auslöser des ACS, zum anderen bei Fortbestehen über einen längeren Zeitraum als chronischer Totalverschluss (*chronic total occlusion* = CTO) in Erscheinung treten.

In einem Konsensdokument des EuroCTO Clubs wird eine Läsion als CTO bezeichnet, wenn in dem betroffenen verschlossenen Segment ein TIMI-0-Fluss vorherrscht und der Verschluss seit mindestens drei Monaten besteht (Di Mario et al. 2007; Sianos et al. 2012). Allerdings ist die genaue Bestimmung der Verschlussdauer schwierig und stützt sich, sofern kein angiographischer Beweis auf Grundlage älterer Befunde vorliegt, meist auf Schätzungen, die sich aus angiographischen (z. B. ausgeprägte Verkalkung des Verschlusses und Kollateralisierung) oder klinischen Informationen ergeben. So können vor allem ein anamnestisch gesicherter alter Myokardinfarkt oder auch pathologische Q-Zacken im

Elektrokardiogramm (EKG) auf einen chronischen Verschluss hinweisen. Allerdings weist nur ein geringer Anteil der CTO-Patienten diese Merkmale auf, bei lediglich 26 % der CTO-Patienten konnten Q-Zacken über dem CTO-Areal registriert werden und nur 40 % der CTO-Patienten gaben anamnestisch einen Myokardinfarkt an (Fefer et al. 2012).

Aufgrund der häufig asymptomatischen Manifestation eines CTO ist die genaue Prävalenz schwer zu beziffern. Laut einer kanadischen Studie hatten 18 % aller Patienten mit einer KHK einen CTO (Fefer et al. 2012). Christofferson et al. (2005) fanden bei 52 % ihrer untersuchten Patienten mit einer > 70 % des Gefäßlumens einengenden Stenose einen CTO. Bei diesen Patienten war von einem chronischen Verschluss bei 64 % die RCA, bei 35 % der Patienten der RCX und bei 28 % der Patienten der RIVA betroffen, dabei konnte bei 12 % aller untersuchten Patienten mehr als ein CTO nachgewiesen werden.

Ein Großteil (70 %) der symptomatischen CTO-Patienten, die mit einer PCI behandelt wurden, fiel mit einer stabilen AP oder einer Herzinsuffizienz mit ischämischer Genese auf, 18 % der Patienten klagten über die Symptome einer instabilen AP (Olivari et al. 2003) und bei einem kleineren Teil wird ein CTO als zusätzlicher Befund im Rahmen eines ACS mit *culprit lesion* in einem anderen Gefäßareal diagnostiziert.

Eine katheter-interventionelle Therapie des CTO gilt als sehr anspruchsvoll, da aufgrund der histologischen Beschaffenheit des Verschlusses eine Drahtpassage relativ häufig nicht gelingt. Die komplexe Histopathologie des CTO spielt daher eine zentrale Rolle in der Entwicklung neuer Rekanalisierungstechniken (Irving 2014). Erste post-mortem Studien mit Blick auf CTOs wurden in den 1990er Jahren veröffentlicht und zeigten einen Einblick in die Histologie chronischer Verschlüsse (Katsuragawa et al. 1993). Üblicherweise besteht eine CTO-Läsion aus einem Mix aus Kalk, extrazellulärer Matrix, Fettzellen und glatten Muskelzellen, wobei sich die dichtesten, stark verkalkten Abschnitte jeweils am proximalen und distalen Ende (Kappen) der Plaque befinden und einen eher weichen Kern aus Fettzellen und Thromben umgeben (Stone et al. 2005). Die Verkalkung ist dabei im Bereich des proximalen Verschlussendes (*proximal cap*) besonders ausgeprägt und bei angiographisch stumpf endenden Läsionen am stärksten (Fujii et al. 2006). Neben dieser starken Verkalkung zählt eine Entzündungsreaktion in der Gefäßintima sowie eine ausgeprägte Neovaskularisierung ausgehend von den *Vasa vasorum* der Gefäßadventitia zu den typischen Merkmalen eines CTO. Diese neugebildeten Gefäßkanäle können dabei eine Revaskularisierung des distalen Gefäßlumens ermöglichen und auch therapeutisch als Leitstruktur genutzt werden. Srivatsa et al. (1997) gelang es zudem zu zeigen, dass CTO-Läsionen biologisch aktiv sind und somit altersabhängig charakterisiert werden können. Je älter die Läsion ist, desto größer ist der bindegewebige, verkalkte Anteil, während jüngere Läsionen eher weich sind und daher eine höhere Rekanalisierungswahrscheinlichkeit

besitzen. Unter Anwendung einer virtuellen Histologie im Rahmen des intravaskulären Ultraschalls konnten Guo et al. (2013) in vivo wichtige Informationen zur Genese chronischer Verschlüsse gewinnen. Nach Analyse der Plaquebestandteile konnte gezeigt werden, dass 84 % der untersuchten CTOs hinsichtlich der Plaquezusammensetzung mit akuten Koronarverschlüssen vergleichbar sind. Die Autoren gehen somit davon aus, dass der größte Teil aller CTOs aus akuten Ereignissen im Sinne einer Plaqueruptur mit anschließender Thrombusbildung hervorgeht. Der hieraus resultierende Myokardinfarkt wurde dabei entweder nicht adäquat behandelt oder es konnte sich aufgrund einer prompten Kollateralversorgung trotz Verschluss kein akuter Infarkt ausbilden. Die restlichen 16 % dieser untersuchten CTOs scheinen dagegen ihren Ursprung in einer langsam voranschreitenden Atherosklerose mit zunehmender Stenosierung des Koronargefäßes zu haben (Irving 2014).

Ein CTO wird fälschlicherweise häufig als eine gutartige Läsion gesehen, die u. a. aufgrund ausreichender Kollateralisierung scheinbar selten zu Beschwerden führt und somit keiner interventionellen Therapie bedarf. Dieser Eindruck wird allerdings von verschiedensten Studien widerlegt (Carlino et al. 2015). Wie bereits erwähnt, besteht bei einigen Patienten eine gewisse klinische Symptomatik. Einige Autoren konnten zudem zeigen, dass das vom CTO-Gefäß versorgte Myokardareal einer Ischämiezone mit möglichem Zelluntergang entspricht (Sachdeva et al. 2014) und darüber hinaus, dass eine KHK mit CTO insgesamt mit einer schlechteren Prognose einhergeht als eine KHK ohne CTO (Carlino et al. 2015). Bleiben daher CTO-Patienten auch unter maximal medikamentöser Therapie symptomatisch und zeigt sich zudem ein großes Ischämieareal, käme nach individueller Abwägung klinischer und angiographischer Befunde eine Revaskularisierung in Betracht (Sianos et al. 2012). Zu den invasiven Therapieoptionen zählt hierbei neben der PCI vor allem die Bypass-OP. Nach Fefer et al. (2012) wurden 64 % aller KHK-Patienten mit CTO medikamentös behandelt, 26 % unterzogen sich einer Bypass-OP und lediglich 10 % aller CTO-Patienten wurden per PCI therapiert. Diese geringe PCI-Rate lässt sich damit erklären, dass die komplexe Behandlung eines CTO aufgrund der genannten histopathologischen Merkmale mit geringeren Erfolgs- ($\sim 72\%$ bei CTO-PCI vs. $\sim 97\%$ bei Nicht-CTO-PCI (Abbott et al. 2006)) und höheren Komplikationsraten einhergeht. Oftmals ist es nicht möglich, die Läsion mit einem Draht zu passieren, in anderen Fällen wird der Draht in die Gefäßwand umgelenkt und verursacht Gefäßdissektionen bis hin zur Perforation (Lapp und Krakau 2013). Zudem ist die CTO-PCI im Vergleich zu Routinekoronarinterventionen sehr zeit- und ressourcenaufwändig. Dies führt zwangsläufig zu einer erhöhten Strahlenbelastung für Patient (4,6 Gy bei CTO-PCI vs. 1,2 Gy bei 1-Gefäß-PCI (Suzuki et al. 2006)) und Personal und erfordert eine höhere Menge an

Kontrastmittel, was das Risiko einer Kontrastmittelinduzierten Nephropathie erhöht (Shah 2011; Carlino et al. 2015).

Dennoch können CTO-Patienten in vielerlei Hinsicht von einer PCI-Therapie profitieren. So führt eine erfolgreiche CTO-PCI im Vergleich zu einem erfolglosem Versuch zu einer Reduktion der AP-Symptomatik (Joyal et al. 2010) und zu einer verbesserten LV (linksventrikulären)-Funktion (Baks et al. 2006; Kirschbaum et al. 2008). Vor allem aber zeigt sich nach gelungener CTO-PCI eine Reduktion der Langzeitmortalität (Suero et al. 2001; Khan et al. 2013) und die Inzidenz einer Bypass-OP nimmt nach erfolgreicher CTO-PCI ab (Yamamoto et al. 2013). Bei niedrigen Patientenzahlen und fehlender Randomisierung ist allerdings die Aussagekraft all dieser Studien begrenzt und zeigt lediglich eine Tendenz an. Zudem wurden bisher nur erfolgreiche mit erfolglosen CTO-PCI-Therapien verglichen, der randomisierte Vergleich mit einer medikamentösen bzw. Bypass-Therapie steht weiterhin aus (Carlino et al. 2015).

Mit wachsender Erfahrung und Einführung neuer PCI-Techniken und Technologien sowie Fortschritten in Bildgebung und Diagnostik, die zu einer verbesserten Interventionsplanung beitragen, steigt die Rate erfolgreicher und komplikationsloser Rekanalisierungen per PCI zusehends. In einigen auf CTOs spezialisierten PCI-Zentren werden mittlerweile Erfolgsraten von 85-90 % erreicht (Thompson et al. 2009; Whitlow et al. 2012), zudem sinken die Komplikationsraten auf das Niveau von Routineeingriffen (Rathore et al. 2009; Carlino et al. 2015). Diese Zahlen zeigen, dass eine CTO-PCI vor allem in spezialisierten Zentren mit erfahrenen Untersuchern auch im klinischen Alltag eine bedeutende Rolle spielen kann. Bisher gibt es allerdings aufgrund der eher schwachen Studienlage keine eindeutige Leitlinienempfehlung zur Revaskularisierung von chronischen Verschlüssen. Laut den aktuellen europäischen Leitlinien sollte eine CTO-Revaskularisierung per PCI im Falle einer entsprechenden Symptomatik sowie beim Nachweis einer Ischämie bzw. Myokardvitalität im CTO-Areal in Betracht gezogen werden. Bei komplexen Mehrgefäßerkrankungen mit hohem SYNTAX Score, häufig resultierend aus einem CTO, wird dennoch weiterhin die Bypass-OP als Therapie der Wahl empfohlen (Windecker et al. 2014). Allerdings ist auch in solchen Fällen eine vollständige Revaskularisierung per PCI durchaus möglich (Carlino et al. 2015).

Die PCI ist somit bei der individuellen interdisziplinären CTO-Therapieentscheidung, zumindest in erfahrenen und spezialisierten Zentren, neben der Bypass-OP auch immer eine Option. Hierbei wird im Falle einer Mehrgefäß-KHK mit CTO zu einem etappenweisen Vorgehen geraten, um den Umfang des einzelnen Eingriffs zu begrenzen (Sianos et al. 2012). Von größter Bedeutung in der CTO-Therapie ist jedoch die Identifikation solcher Patienten, die maximal von einem Eingriff profitieren würden. Hierzu zählen vor allem

symptomatische Patienten mit Ischämienachweis im CTO-Areal und einer erhaltenen Myokardvitalität. Zudem ist zu beachten, dass eine exakte präprozedurale CTO-Diagnostik zur Generierung eines individuellen Risikoprofils eine entscheidende Rolle in der Versorgung eines CTO-Patienten spielt. Im Einklang mit der Erfahrung von CTO-Experten kann so im Rahmen einer PCI die Erfolgsrate steigen und die Komplikationsrate sowie die Interventionszeit abnehmen. Letzteres führt zudem – bei strikter Einhaltung des Strahlenschutzes – zu einer Verringerung der Strahlenbelastung für Personal und Patient.

1.3.4 Kollateralversorgung

Wie bereits erwähnt, gehen chronische Koronargefäßverschlüsse oftmals mit einer ausgeprägten interarteriellen Kollateralisierung einher. Auch bei gesunden Menschen ist dieses Kollateralnetzwerk bereits angelegt, allerdings ist es nur gering entwickelt und nicht in der Lage, eine adäquate Blutversorgung zwischen den großen epikardialen Koronargefäßen zu gewährleisten. Kommt es aber zum Verschluss einer Koronararterie, ändern sich die Druckverhältnisse im gesamten Koronarversorgungsgebiet. Dies führt, ausgelöst durch endotheliale Scherkräfte im Kollateralgefäß und eine Sekretion von Wachstumsfaktoren, zu einer Dilatation und einem *remodelling* von kleinen Kollateralarteriolen zu kaliberstarken Arterien (Schaper 2009). Der Zeitraum, in dem sich diese Entwicklung abspielt, ist individuell höchst variabel. Untersuchungen zeigen, dass sich im Regelfall die Kollateralen in einer Phase von zwei bis zwölf Wochen nach einem Verschluss herausbilden (Werner et al. 2003). Bei manchen Patienten ist das Netzwerk aber schon im gesunden Zustand so stark angelegt, dass sich im Falle eines kompletten Verschlusses sofort kaliberstarke Kollateralgefäße entfalten (Wustmann et al. 2003). So konnte gezeigt werden, dass CTO-Patienten ohne detektierbare Infarktgeschichte (leere Anamnese und keine Q-Zacken) ein besonders ausgeprägtes und vollständig entwickeltes kollaterales Netzwerk aufwiesen. Dieses konnte bei Manifestation des kompletten Verschlusses die Blutversorgung der distalen Segmente des betroffenen Koronargefäßes übernehmen und so eine Infarzierung verhindern. Bei CTO-Patienten mit Hinweisen auf einen alten Infarkt hingegen war das angelegte Kollateralnetz vermutlich zu schwach, um einen Infarkt zu verhindern. Hier konnte sich ein adäquates Kollateralnetzwerk erst im Verlauf über mehrere Wochen nach dem Verschlussereignis entwickeln. Je älter der Verschluss hierbei ist, umso ausgereifter ist das Kollateralnetz (Werner et al. 2003). Eine Metaanalyse konnte zeigen, dass KHK-Patienten mit einer guten Kollateralversorgung im Vergleich zu Patienten mit einem schwachen Kollateralnetz einen signifikanten Überlebensvorteil aufweisen (Meier et al. 2012; Irving 2014).

Der Nachweis von Kollateralen in der koronarangiographischen Diagnostik ist allerdings limitiert, da sie aufgrund einer Größe von 40-200 μm hauptsächlich unterhalb des Auflösungsvermögens moderner Bildgebungssysteme liegen (Werner 2014). Zur einheitlichen Bewertung des Kollateralstatus im angiographischen Bild spielen vor allem zwei Scoring-Systeme eine wichtige Rolle. Hierzu zählt zum einen der Rentrop Score, welcher allerdings nicht die Kollaterale an sich sondern die retrograde Füllung des distal eines Verschlusses gelegenen Gefäßsegments mit Kontrastmittel beurteilt: Grad 0 = keine sichtbare Kollateralfüllung; Grad 1 = kollaterale Füllung von Seitästen, aber nicht des verschlossenen Gefäßes; Grad 2 = teilweise kollaterale Füllung des verschlossenen Gefäßsegments; Grad 3 = komplette kollaterale Füllung des verschlossenen Gefäßsegments (Rentrop et al. 1985). Laut Werner (2014) konnte bei 85 % aller Patienten mit CTO eine Kollateralversorgung mit einem Rentrop Score von 3 beobachtet werden.

Um das Ausmaß und die Morphologie der eigentlichen Kollaterale, auch im Hinblick auf eine mögliche retrograde PCI bei CTO, einheitlich und differenzierter beurteilen zu können, wurde eine Kollateralverbindungs-Klassifizierung (*CC grade = collateral connection grade*) entwickelt (Werner et al. 2003): CC0 = keine kontinuierliche Verbindung zwischen Spender- und Empfängerarterie (14 % der Patienten); CC1 = kontinuierliche, fadenförmige Verbindung (51 %); CC2 = kontinuierliche, seitastförmige Verbindung (35 %). Abhängig von der Art der führenden Kollateralverbindung unterschieden die Autoren zudem zwischen intrakoronaren Brückenkollateralen (6 % der Patienten), septalen Verbindungen zwischen zwei unterschiedlichen Koronargefäßen (44 %) sowie epikardialen (interarteriellen) Kollateralen mit proximalem (32 %) bzw. distalem Abgang (18 %).

Trotz der Fähigkeit, Infarkte zu verhindern und die Pumpfunktion zu erhalten, sind selbst stark ausgeprägte Kollateralen nicht in der Lage, einen suffizienten Blutfluss auch unter Belastung aufrechtzuerhalten. So kommt es bei mehr als 90 % der Patienten mit normaler linksventrikulärer Pumpfunktion und gut kollateralisiertem CTO zu einer typischen Belastungsischämie, die eine therapeutische Intervention rechtfertigen würde (Werner et al. 2006; Werner 2014). Zu beachten ist hierbei, dass sich nach einer erfolgreichen CTO-PCI, mit Wiederherstellung des antegraden Flusses, die distal des CTO gelegene Kollateralverbindung wieder zurückbildet (Regress). Im Rahmen eines Re-Verschlusses des ehemaligen CTO-Gefäßes könnte dies einen Infarkt zur Folge haben, da die Wiedereröffnung der Kollaterale nur verzögert abläuft. Eine prä-interventionelle Kollateral-diagnostik ist in diesem Falle essentiell, so werden z. B. vormals als CC2 gewertete Kollateralen bei einem erneuten Verschluss schneller rekrutiert als CC0-Kollateralen (Werner et al. 2003; Irving 2014). Eine möglichst exakte Erfassung des Kollateralstatus bei Patienten mit KHK ist somit von größter Bedeutung, da sie zur Vervollständigung des

individuellen Risikoprofils beiträgt und wichtige Informationen über mögliche Interventionsvarianten und die Prognose liefert.

1.4 Akutes Koronarsyndrom und ST-Strecken-Hebungsinfarkt

1.4.1 Definition

Unter einem akuten Koronarsyndrom versteht man die unmittelbar lebensbedrohliche Manifestation der KHK. Der Begriff ist in der Klinik vor allem als eine Arbeitsdiagnose zu verstehen, die ein Spektrum mit unterschiedlicher Ausprägung der akuten Myokardischämie beschreibt. Per Definition fallen unter diesen Ausdruck die Instabile AP ohne Troponin-Anstieg, der Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt (NSTEMI) bei Instabiler AP mit Troponin-Erhöhung und der STEMI (Hamm 2004a). Diesen drei Erscheinungsbildern liegt häufig die erwähnte Pathophysiologie der Plaqueruptur zugrunde. Ein hierdurch hervorgerufener vollständiger Gefäßverschluss hat meistens einen STEMI zur Folge, während inkomplette Verschlüsse eher einen NSTEMI oder eine instabile AP verursachen.

Die Begriffsdefinition des Myokardinfarktes wurde in den letzten Jahre laufend aktualisiert. Ursächlich hierfür war vor allem die ständige Weiterentwicklung diagnostischer und therapeutischer Verfahren, die es ermöglichte, immer sensitiver kleinere Infarktbereiche zu detektieren. Anfangs wurde von Seiten der WHO (World Health Organization) seit den 1970er Jahren der Ausdruck Myokardinfarkt bis hin zum Jahr 2000 als ein Syndrom, basierend auf: (1) der klinischen Symptomatik, (2) einem typischen Enzymanstieg und (3) dem typischen Infarkt-EKG, bezeichnet. Waren zwei von diesen drei Merkmalen positiv, wurde von einem Myokardinfarkt gesprochen (Bernard et al. 1979; Mendis et al. 2011). Um dem diagnostischen Fortschritt und der Handhabung des Begriffs im klinischen Alltag, aber auch im Hinblick auf wissenschaftliche Projekte, gerecht zu werden, wurde dieser in den letzten Jahren immer präziser definiert. Im Jahr 2000 wurde im Anschluss an eine ESC/ACC Konsens-Konferenz eine Neu-Definition des Myokardinfarkts vorgelegt (Alpert und Thygesen 2000). Hierbei wurde vor allem aus pathologischer Sicht jeder irreversible Zelluntergang auf dem Boden einer Myokardischämie als Myokardinfarkt definiert. Neben dieser pathologischen Definition wurden Kriterien benannt, die es ermöglichen, diesen Zelluntergang zu detektieren und es somit erlauben, die Diagnose Myokardinfarkt zu stellen (beruhend auf kardialer Biomarkerdiagnostik, EKG und Bildgebung). Für die Klinik hatte dies vor allem eine Neuklassifikation des Begriffs „Akutes Koronarsyndrom (ACS)“ mit den drei oben genannten Ausprägungen zur Folge.

Zur bestmöglichen Abbildung des wissenschaftlichen Fortschritts in der Medizin wurde nach mehreren Überarbeitungen und unter Einbeziehung verschiedener Gesellschaften

und Gruppierungen im Jahr 2007 die *universal definition of myocardial infarction* veröffentlicht (Thygesen et al. 2007). Dieser Expertenkonsens erfährt seither eine regelmäßige Aktualisierung, im Jahr 2012 wurde die aktuell gültige Version veröffentlicht (Thygesen et al. 2012). Hauptkriterium für die Diagnose Myokardinfarkt ist hierbei der Nachweis von kardialem Troponin als sensitiver und spezifischer Marker einer Herzmuskelzellnekrose. Dabei ist es wichtig, den eigentlichen Myokardinfarkt von einem Myokardschaden, der nicht durch eine akute Myokardischämie hervorgerufen wurde, zu unterscheiden. Um dies zu gewährleisten, müssen klinische Ischämienachweise berücksichtigt werden, zudem wurden laborchemisch Grenzwerte entsprechend angepasst.

Nach der neuen Definition spricht man von einem akuten Myokardinfarkt, wenn im Rahmen des klinischen Bildes einer Ischämie eine Myokardzellnekrose nachgewiesen werden kann. Dies ist u. a. bei den folgenden Kriterien der Fall (Thygesen et al. 2012):

- (1) Kardialer Biomarkeranstieg oder -Abfall (vor allem Troponin), hierbei muss mindestens ein Wert über der 99. Perzentile des oberen Referenzbereiches (ORB) liegen und zudem eines der folgenden Kriterien zutreffen:
 - Ischämiesymptomatik
 - neu aufgetretene ST-Hebungen oder neu aufgetretener Linksschenkelblock
 - Q-Zacken-Entwicklung im EKG
 - Nachweis eines Verlustes von Myokardvitalität oder neue Wandbewegungsstörungen in der Bildgebung
 - angiographischer oder autoptischer Nachweis eines intrakoronaren Thrombus
- (2) Plötzlicher Herztod mit Symptomen, die auf eine Myokardischämie hinweisen sowie vermutlich neu aufgetretene ischämische EKG-Veränderungen. Hierbei trat der Tod vor Bestimmung der kardialen Biomarker ein.

1.4.2 Symptomatik

Bei allen drei Formen des eingangs erwähnten ACS gilt als Leitsymptom die eher unspezifische, ischämische Symptomatik. Eine Differenzierung allein aufgrund der klinischen Präsentation des Patienten ist somit nicht möglich. Zu der Symptomatik zählt vor allem der Brustschmerz mit brennendem Charakter sowie das retrosternale Enge- bzw. Druckgefühl. Im akuten Fall sind diese Symptome intensiver, länger anhaltend (meist > 20 min) und durch Einhalten von Ruhe oder Gabe von Nitroglycerin wenig zu beeinflussen. Häufig kommt es zu einer Ausstrahlung der Beschwerden in Unterkiefer, Hals, Nacken, Schulterbereich, in den linken bzw. seltener rechten Arm sowie in den Oberbauch. Darüber hinaus berichten Betroffene oftmals von einer Begleitsymptomatik in Form von Dyspnoe, Unruhe, Schwitzen, Übelkeit und Todesangst. Dieser typische Verlauf variiert

allerdings interindividuell sehr stark. Während es bei Frauen häufig zu sehr unspezifischen vegetativen Symptomen und Bauch-, sowie Zahn- und Kieferschmerzen kommt, kann in einigen Fällen, z. B. bei Diabetikern, der Thoraxschmerz sogar komplett fehlen (Hamm 2004b). In der akuten Phase kommt es zudem sehr häufig zu lebensbedrohlichen Komplikationen wie Herzrhythmusstörungen, Symptomen einer Linksherzinsuffizienz (z. B. Luftnot) und einem Blutdruckabfall, der in einem kardiogenen Schock münden kann. Zu den subakuten bzw. Spätkomplikationen (> 48 h nach Symptombeginn) zählen vor allem die Herzwand- und Ventrikelseptumruptur, die Mitralklappeninsuffizienz, das Herzwandaneurysma, arterielle Embolien, eine Perikarditis sowie Arrhythmien und die Herzinsuffizienz (Steg et al. 2012).

1.4.3 Diagnostik

Im Falle des ACS ist eine schnelle und zielgerichtete Diagnostik von größter Bedeutung. Ziel ist es dabei, unter den Patienten mit ischämischer Symptomatik jene herauszufiltern, die an einem akuten Myokardinfarkt leiden und somit schnellstmöglich einer Reperfusionstherapie zugeführt werden müssen. Der erste Schritt zur Diagnose ist bei der oben genannten klinischen Präsentation neben Anamnese und klinischer Untersuchung das 12-Kanal-Ruhe-EKG. Dem EKG kommt hierbei die zentrale Bedeutung zu. Es sollte augenblicklich, d. h. innerhalb von 10 min nach medizinischem Erstkontakt geschrieben und ausgewertet werden, da hier sofort zwischen einem STEMI und den anderen Varianten des ACS differenziert werden kann. Beim STEMI tritt charakteristischerweise eine am J-Punkt gemessene ST-Strecken-Hebung in zwei zusammenhängenden Ableitungen oder ein neu aufgetretener Linksschenkelblock auf (Steg et al. 2012).

Der Infarkt lässt sich anhand des EKG zeitlich in verschiedene Phasen einteilen. Bei nachgewiesenen ST-Hebungen spricht man vom Akutstadium (Stadium 1), das innerhalb von wenigen Minuten nach Gefäßverschluss auftritt. Dem geht das Ischämienstadium (Stadium 0) mit einer hochpositiven T-Welle (Erstickungs-T) voraus. Das Stadium 2 kennzeichnet eine beginnende Nekrose und ist charakterisiert durch eine Rückbildung der ST-Hebung und einer sich ausbildenden pathologischen Q-Zacke sowie einer negativen T-Welle. Zu diesen Veränderungen kommt es in der Regel innerhalb von Stunden bis Tagen nach einem abgelaufenen Infarkt im Falle eines persistierenden Gefäßverschlusses. Auch Wochen bis Monate nach dem akuten Ereignis ist typischerweise noch ein pathologisches Q zu identifizieren, während sich die T-Negativierung zumeist wieder normalisiert (Stadium 3 und 4). Das Vorhandensein einer Q-Zacke kann somit als Hinweis auf einen alten, abgelaufenen Infarkt dienen (Hamm und Willems 2014). Neben dieser zeitlichen Komponente ist es aber auch möglich, anhand des EKG eine Aussage zur

Infarktlokalisierung und zur betroffenen Koronararterie zu treffen. Da sich der Myokardinfarkt meistens isoliert aufgrund eines verschlossenen Koronargefäßes in einem ganz bestimmten Versorgungsgebiet abspielt, lässt sich die EKG-Veränderung vor allem in den damit assoziierten Ableitungen nachweisen (Dill et al. 2013).

Während man den NSTEMI von der instabilen AP durch den Anstieg biochemischer Marker abgrenzt, reicht zur Diagnostik des STEMI und somit zur Indikationsstellung einer Revaskularisierungstherapie das EKG und die klinische Symptomatik aus. Da im Falle eines STEMI die schnellstmögliche Reperfusion des Gefäßes angestrebt wird und ein Biomarkeranstieg erst verspätet nachzuweisen ist, wird leitliniengerecht die Labordiagnostik nicht abgewartet, um die rasche Therapie nicht zu verzögern (Steg et al. 2012).

1.4.4 Leitlinienkonforme STEMI-Therapie

Ziel der Therapie beim akuten STEMI ist es, eine schnellstmögliche Rekanalisierung des betroffenen Infarktgefäßes zu realisieren, um die Dimension der Myokardschädigung so gering wie möglich zu halten. Schon Ende der 1970er Jahre konnten Reimer und Jennings (1979) belegen, dass das Ausmaß der Nekrose im Infarktgebiet maßgeblich von der Verschlussdauer bzw. vom Zeitpunkt der Reperfusion abhängt. Je schneller der Blutfluss im betroffenen Infarktgefäß wiederhergestellt ist, umso geringer ist der nekrotische Anteil im gefährdeten Areal. Der Zeitfaktor spielt daher in der Therapie eine übergeordnete Rolle, der größte Therapieeffekt wird für die ersten 2-3 h nach Symptombeginn angegeben. Nach Ablauf dieser kritischen Periode scheint ein Therapieerfolg nur noch einen geringen Einfluss auf die Mortalität zu haben (Gersh et al. 2005).

Die Leitlinien zur Versorgung von STEMI-Patienten werden regelmäßig aktualisiert und in Form von Pocket-Leitlinien an die Situation in Deutschland angepasst. Die aktuellen Leitlinien der ESC stammen aus dem Jahr 2012 (Steg et al. 2012). Mit Blick auf die Therapie des akuten Koronarsyndroms gilt es, die präklinische von der klinischen Therapie zu unterscheiden. Nach unverzüglicher EKG-Diagnostik vor Ort müssen bei STEMI-Patienten sofort Erstmaßnahmen eingeleitet werden. Diese zielen zum einen auf eine Senkung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs und zum anderen auf eine prähospitalen Gerinnungshemmung im Sinne einer antithrombin- und antithrombozytären Therapie ab (Steg et al. 2012). Darüber hinaus werden in dieser Phase die Weichen der hospitalen Therapie gestellt, um eine schnellstmögliche Reperfusion zu ermöglichen.

Im klinischen Umfeld bieten sich zwei Reperfuionsverfahren an: die medikamentöse Lysetherapie sowie die primäre PCI. Nachdem die Lysetherapie viele Jahre als Goldstandard in der Therapie des STEMI galt, wurde sie in den letzten Jahren aufgrund der eindeutigen Studienlage von der primären PCI als Therapie der Wahl bei STEMI mit einer

Symptombdauer < 12 h abgelöst, vorausgesetzt, diese ist ohne Zeitverzögerung (innerhalb von 120 min nach Diagnosestellung) möglich (Steg et al. 2012). Bei der PCI handelt es sich um ein mechanisches Verfahren zur Wiederherstellung des Blutflusses in der betroffenen Koronararterie. Das betroffene Gefäßsegment kann mit einem Koronardraht rekanalisiert und mit Hilfe eines Ballonkatheters aufgedehnt und das Gefäßlumen soweit vergrößert werden, dass die Unterbrechung des Blutflusses weitgehend aufgehoben wird (Lapp und Krakau 2013). Da bei alleiniger Ballondilatation eine erhöhte Rezidivrate besteht und zudem die Akutergebnisse schlechter sind, wird heute in den meisten Fällen nach vorheriger Ballondilatation ein Stent im betroffenen Gefäßsegment implantiert (Pinger 2010). Hierbei spielen medikamentenbeschichtete Stents (*drug eluting stent*) eine übergeordnete Rolle, da sie zu einer signifikanten Reduktion der Restenose- und Reinterventionsrate führen, allerdings nicht die Mortalität senken (Windecker et al. 2014). Um die Myokardschädigung möglichst gering zu halten und um die Prognose des Patienten positiv zu beeinflussen, sollte die PCI so schnell wie möglich erfolgen (Ziel: medizinischer Erstkontakt bis zur primären PCI < 90 min). Um dies zu gewährleisten, ist eine Versorgung in Infarktnetzen mit geschultem Personal und entsprechender Logistik unabdingbar. Mittels einer schnellen Diagnostik am Notfallort sowie einer zeitnahen telefonischen Ankündigung kann bei einem STEMI-Patienten schon direkt nach Ankunft in der PCI-Klinik mit der Reperfusion begonnen werden (Steg et al. 2012). Je kürzer die *door-to-balloon-Zeit* (Zeit vom Eintreffen des Patienten in der Klinik bis zur ersten Balloninflation) ist, desto geringer ist die Sterblichkeit (Berger et al. 1999).

In diversen randomisierten Studien konnte die Überlegenheit der primären PCI im Vergleich zur Lysetherapie herausgestellt werden. Diese zeigte sich sogar auch dann, wenn der Patient zunächst aus einem Krankenhaus ohne PCI-Versorgung in ein PCI-Zentrum verlegt werden musste (O'Neill et al. 1986; Grines et al. 1993; Zijlstra et al. 1993; Betriu et al. 1997; Vermeer et al. 1999; Grines et al. 2002; Andersen et al. 2003; Widimský et al. 2003). Zu den großen Vorteilen der primären PCI zählt vor allem eine deutliche Senkung der Infarktsterblichkeit im Vergleich zur Lysetherapie sowohl im Kurz- als auch im Langzeitverlauf. In Meta-Analysen konnte darüber hinaus bei der PCI im Vergleich zur Lyse eine Reduktion der Schlaganfallrate aufgrund eines geringeren Hirnblutungsrisikos sowie ein geringeres Re-Infarktrisiko belegt werden (Weaver et al. 1997; Nunn et al. 1999; Zijlstra et al. 1999; Grines et al. 2003; Keeley et al. 2003). Auch funktionell lässt sich ein weiterer positiver Aspekt der PCI feststellen: So wird im Rahmen einer PCI deutlich häufiger ein TIMI-III-Fluss im Infarktgefäß (> 90 % der Patienten) erreicht (Waldecker et al. 1997; Stone et al. 2002) als es im Vergleich zur reinen Lysetherapie (55 % der Patienten) der Fall ist (Ross et al. 1993; Pinger 2010; Lapp und Krakau 2013).

Leitliniengerecht kommt die medikamentöse Lysetherapie erst dann in Frage, wenn der Patient nicht innerhalb von 2 h nach Diagnosestellung einer PCI-Therapie zugeführt werden kann. Aufgrund der annähernd flächendeckenden PCI-Versorgung wird die Lysetherapie heutzutage nur noch selten eingesetzt. Eine weitere Möglichkeit der Revaskularisierung besteht in der Koronaren-Bypass-Chirurgie. Diese Option wird im Akutfall, u. a. aufgrund des hohen prozeduralen Risikos und der häufig nicht zeitnahen Verfügbarkeit, allerdings nur sehr begrenzt, z. B. bei fehlgeschlagener PCI, interventionell nicht beherrschbarem Koronarbefund sowie bei Komplikationen, eingesetzt (Steg et al. 2012).

1.4.5 STEMI und Mehrgefäßerkrankung

Eine besondere Risikogruppe stellen STEMI-Patienten dar, die neben dem akuten Gefäßverschluss weitere, höhergradige Stenosen in einem zusätzlichen Koronargefäß haben. Im Rahmen der Koronarangiographie beim akuten Myokardinfarkt wird bei bis zu 40-50 % der untersuchten Patienten neben dem Infarktgefäß eine weitere relevante Stenose in einem Nicht-Infarkt-Gefäß im Sinne einer Mehrgefäßerkrankung (MVD = *multivessel disease*) diagnostiziert (Grines et al. 1999; Moreno et al. 2001). Das Outcome dieser Patienten ist im Vergleich zu Patienten mit Eingefäßerkrankung (SVD = *single vessel disease*) erheblich schlechter. So ist zum einen der Revaskularisierungserfolg vermindert, zum anderen geht eine Mehrgefäßerkrankung im Rahmen eines akuten Myokardinfarktes nach PCI-Behandlung des Infarktgefäßes mit einem reduzierten Kurz- und Langzeitüberleben einher (Sorajja et al. 2007). Im Hinblick auf eine optimale Behandlung dieser Risikopatienten zeigt sich aktuell eine kontroverse Studienlage (Cavender et al. 2009; Wald et al. 2013). Gemäß Leitlinie sollte sich beim akuten Myokardinfarkt die primäre PCI auf das Infarktgefäß beschränken, nur im Falle eines kardiogenen Schocks oder anhaltender Ischämie nach PCI sollte eine Mehrgefäß-PCI erwogen werden. Bei hämodynamisch stabilen STEMI-Patienten mit Mehrgefäßerkrankung wird ein zweizeitiges Vorgehen zur Behandlung weiterer relevanter Stenosen empfohlen (Steg et al. 2012). Nichtsdestoweniger spielt eine mögliche Mehrgefäßerkrankung mit Blick auf die Risikostratifikation, Prognose und Therapie des STEMI-Patienten eine große Rolle; vom Vorteil ist hierbei, dass dieser Risikofaktor im Rahmen der primären PCI direkt erfasst wird.

1.4.6 STEMI mit zusätzlich chronisch verschlossenem Nicht-Infarkt-Gefäß

In die Gruppe der Patienten mit STEMI und MVD fallen auch solche, die zusätzlich zum akuten Gefäßverschluss noch einen weiteren, chronischen Totalverschluss in einem Nicht-Infarkt-Gefäß (CTO_{NIRA}) haben. Bei Patienten mit akutem STEMI und PCI-Behandlung wird die Häufigkeit eines CTO_{NIRA} mit 8-13 % (Van der Schaaf et al. 2006; Claessen et al.

2009; Lexis et al. 2011; Bataille et al. 2012b; Claessen et al. 2012; Ariza-Solé et al. 2014) angegeben. Bei ca. 50 % der Patienten befindet sich der CTO_{NIRA} in der RCA (Tabelle 1).

Tabelle 1: CTO_{NIRA}-Lokalisation im Vergleich

	Häufigkeit CTO _{NIRA} bei STEMI-Patienten	CTO _{NIRA} in RCA	CTO _{NIRA} in RIVA	CTO _{NIRA} in RCX
Bataille et al. (2012b)	162/2020 (8,0 %)	53 %	23 %	24 %
Lexis et al. (2011)	90/1071 (8,4 %)	43 %	32 %	24 %
Claessen et al. (2012)	283/3283 (8,6 %) inkl. 54 Pat. mit zwei CTO _{NIRA}	52 %	33 %	34 %

Verschiedene Arbeitsgruppen stellten sich im Rahmen retrospektiver Kohortenstudien vor allem der Frage, ob die schlechte Prognose bei STEMI-Patienten mit MVD in einem zusätzlich chronisch verschlossenem Nicht-Infarkt-Gefäß begründet liegt. Ein Team aus Amsterdam kam zu dem Resultat, dass die hohe 30-Tage-, 1- und 3-Jahres-Sterblichkeit bei Patienten mit MVD maßgeblich von der Existenz eines CTO_{NIRA} abhängig ist (Claessen et al. 2012). Weitere Studien aus den Niederlanden und Polen stützen diese Resultate. Auch hier kam man zu dem Ergebnis, dass ein CTO_{NIRA} ein unabhängiger Risikofaktor für die Langzeitsterblichkeit (Lexis et al. 2011) bzw. für beides, Kurz- und Langzeitsterblichkeit ist (Tajstra et al. 2012). Hingegen zeigten Bataille et al. (2012b) in einer multivariaten Analyse, dass die Langzeitsterblichkeit bei STEMI vor allem mit einer MVD, der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) und der Nierenfunktion assoziiert ist, nicht aber mit einem CTO_{NIRA} an sich. Eine Studie aus dem Vereinigten Königreich kam zu dem Ergebnis, dass ein CTO_{NIRA} zwar einen unabhängigen Einfluss auf die 30-Tage-Sterblichkeit, nicht aber auf die Langzeitsterblichkeit hat (Mozid et al. 2014). Die Ergebnisse all dieser Studien scheinen allerdings sehr davon abzuhängen, welche Variablen in den jeweiligen multivariaten Analysen berücksichtigt wurden (Bataille et al. 2012b).

Trotz dieser Kontroversen scheint der CTO_{NIRA} die Schlüsselrolle im schlechten Outcome von Patienten mit STEMI und MVD einzunehmen. Einer Meta-Analyse aller relevanten Studien zum Thema STEMI mit CTO_{NIRA} zufolge liegt das absolute Langzeitsterblichkeitsrisiko bei STEMI-Patienten mit CTO_{NIRA} vs. Patienten ohne CTO_{NIRA} bei 23,7 % bzw. 9,0 %. Dabei ist der Einfluss auf die Sterblichkeit vor allem im ersten Monat nach STEMI am stärksten ausgeprägt (O'Connor et al. 2015). Es konnte gezeigt werden, dass ein CTO_{NIRA} bei STEMI-Patienten mit einer schlechteren LV-Funktion (Claessen et al. 2009) und mit schlechteren Reperfusionsmarkern (z. B. geringerer Anteil TIMI-III-Fluss nach PCI) einhergeht (Lexis et al. 2011; Tajstra et al. 2012). Zudem präsentieren sich STEMI-

Patienten mit CTO_{NIRA} häufiger in der Hochrisikosituation eines kardiogenen Schocks (Bataille et al. 2012a).

Mit Blick auf eine angestrebte Behandlung des CTO_{NIRA} sind die Mortalitätsergebnisse der genannten Studien von großer Bedeutung. Eine frühzeitige therapeutische Intervention könnte möglicherweise, im Kontext der erhöhten Kurzzeitsterblichkeit, einen großen Einfluss auf die Prognose der STEMI-Patienten mit CTO_{NIRA} haben (O'Connor et al. 2015). Zur Zeit ist aber noch unklar, wie genau diese Therapie auszusehen hat und wann sie erfolgt, z. B. direkt während der primären STEMI-PCI oder etappenweise, also im Anschluss an die Akutphase. Die erst kürzlich publizierte EXPLORE-Studie konnte keinen Vorteil einer zusätzlichen CTO_{NIRA}-PCI innerhalb einer Woche nach der primären STEMI-PCI gegenüber einem konservativen Vorgehen im Hinblick auf den CTO_{NIRA} nach primärer STEMI-PCI präsentieren (Henriques et al. 2016).

Unabhängig von der Frage des Zeitpunkts der CTO-Intervention sollte die Indikation zur immer noch komplexen PCI-Therapie des CTO_{NIRA} ganz maßgeblich vom individuellen Risiko eines jeden Patienten abhängen. Ein Hauptaugenmerk sollte dabei auf dem individuellen koronarangiographischen CTO-Befund liegen. Bisher existieren diesbezüglich für das Patientenkollektiv STEMI mit CTO_{NIRA} allerdings nur wenige Daten. Lexis et al. (2011) erfassten zwar die vom CTO betroffenen Koronargefäßsegmente bei STEMI-Patienten, analysierten diese aber nicht hinsichtlich der Sterblichkeitsprognose, sondern lediglich im Zusammenhang mit pathologischen Q-Zacken, auch fand der Koronarversorgungstyp keine Berücksichtigung. In einer unlängst veröffentlichten Studie aus den Niederlanden (Hoebers et al. 2016) wurde der Einfluss der Lokalisation des CTO_{NIRA} bei STEMI-Patienten erstmals detaillierter untersucht. Aufgrund der thematischen Überschneidung mit der vorliegenden Untersuchung werden die Ergebnisse dieser Studie im Diskussionsteil präsentiert und erörtert. Zwei weitere Studiengruppen beschäftigten sich zudem ausgiebiger mit der Kollateralversorgung bei Patienten mit STEMI und CTO_{NIRA} (Bataille et al. 2013; Şen et al. 2016). Die präsentierten Ergebnisse widersprechen sich allerdings teilweise und werden ebenfalls im Rahmen der Diskussion detailliert aufgegriffen.

2 Fragestellung

Das Thema CTO steht derzeit im Fokus, da in den vergangenen Jahren Techniken entwickelt werden konnten, die es möglich machen, auch chronische Koronarverschlüsse mit hoher Erfolgsquote katheter-interventionell zu rekanalisieren. Dies führte bei Patienten mit KHK zu einer Ausweitung der Indikationsstellung zur PCI als Alternative zur Koronarbypass-OP. Aus früheren Arbeiten gibt es Hinweise, dass Patienten mit akutem STEMI bei Vorliegen eines zusätzlichen chronischen Verschlusses in einem Nicht-Infarkt-Gefäß (CTO_{NIRA}) eine schlechtere Prognose haben. Allerdings liegen hierzu bisher nur wenige Daten vor.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, bei STEMI-Patienten die prognostische Bedeutung eines zusätzlichen CTO_{NIRA} detailliert zu analysieren. Im Einzelnen sollten dabei folgende Fragen geklärt werden:

1. Wie häufig liegt bei Patienten mit akutem STEMI ein zusätzlich chronischer Verschluss in einem Nicht-Infarkt-Gefäß (CTO_{NIRA}) vor?
2. Welche Gefäße sind vom CTO_{NIRA} besonders betroffen und wo im Gefäß sind die chronischen Verschlüsse vorwiegend lokalisiert?
3. Wie stark beeinflusst bei STEMI ein CTO_{NIRA} die Prognose?
4. Welche prognostische Rolle spielt dabei der exakte angiographische Befund (Lokalisation des CTO, Koronarversorgungstyp und Kollateralstatus)?
5. Welche prognostische Bedeutung haben anamnestische bzw. elektrokardiographische Hinweise auf einen bereits früher abgelaufenen Infarkt?
6. Welche Faktoren und Pathomechanismen bestimmen bei STEMI mit CTO_{NIRA} die Sterblichkeit?

3 Patienten und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

In dieser retrospektiven Analyse wurden initial prospektiv in einem Zeitraum über sechs Jahre vom 01.03.2008 bis zum 28.02.2014 alle Patienten unselektiert eingeschlossen, die mit der Diagnose eines STEMI und dem Ziel einer primären PCI in die Universitätsmedizin Göttingen (UMG) aufgenommen wurden. Das Kollektiv beinhaltet somit auch Patienten, die trotz der eigentlichen Therapieintention aus unterschiedlichen Gründen keine Koronarangiographie erhielten oder nicht im Rahmen einer primären Koronarintervention behandelt wurden. Darüber hinaus wurden auch Patienten erfasst, deren Infarktsymptomatik während eines stationären Aufenthaltes in der UMG auftrat (IIH = Infarkt Intrahospital).

Als Einschlusskriterium galt neben der typischen Infarktsymptomatik mit einer Symptombdauer von < 24 h bis zum ersten medizinischen Kontakt eine leitliniengerechte EKG STEMI-Diagnose (Steg et al. 2012):

- ST-Strecken-Hebung in zwei zusammenhängenden Ableitungen $\geq 0,1$ mV bzw. in den Ableitungen V_2 und V_3 bei Männern < 40 Jahren $\geq 0,25$ mV, bei Männern > 40 Jahren $\geq 0,2$ mV und bei Frauen $\geq 0,15$ mV.
- atypische EKG-Veränderungen bei einem neu aufgetretenen Linksschenkelblock.

3.2 Aus der Analyse ausgeschlossene Patienten

STEMI-Patienten mit Zustand nach Koronararterienbypass-Operation (CABG = *coronary artery bypass graft*) wurden in der Datenbank zwar erfasst, sie wurden aber trotz einer hohen Prävalenz an chronischen Verschlüssen für die Analyse hinsichtlich der Fragestellung der vorliegenden Arbeit exkludiert. Grund für den Ausschluss ist die antegrade Perfusion des Gefäß-Areals distal eines CTO durch einen funktionierenden Koronarbypass. Somit liegt in diesen Fällen funktionell keine relevante Verschlusskonstellation vor. Zudem wird möglicherweise bei Patienten mit Koronarbypass auch das Ausmaß einer Kollateralisierung entscheidend verändert. Darüber hinaus könnte aufgrund des hohen Sterblichkeitsrisikos dieser Patienten mit CABG (Stone et al. 2000) die prognostische Relevanz eines chronischen Verschlusses mutmaßlich verfälscht werden.

3.3 Einteilung nach Patientengruppen

Die eingeschlossenen STEMI-Patienten wurden anhand des koronarangiographischen Befundes bezüglich des Gefäßerkrankungstyps in verschiedene Gruppen eingeteilt.

Berücksichtigt wurden hierbei das akute Infarktgefäß sowie alle weiteren von einer relevanten Stenosierung > 50 % betroffenen epikardialen Gefäße (RCX, RIVA und RCA).

Patienten, die trotz der Diagnose STEMI in der Koronarangiographie kein relevant stenosiertes Koronargefäß aufwiesen, wurden der Gruppe ZVD (*zero vessel disease*; Nullgefäßkrankung) zugewiesen. Patienten mit einer 1-Gefäßkrankung hatten neben dem akuten Verschluss keine weiteren relevanten Stenosen der übrigen Koronararterien, diese wurden der Gruppe SVD (*single vessel disease*; Eingefäßkrankung) zugeordnet. Alle Patienten mit 2- oder 3-Gefäßkrankung sowie Patienten mit Hauptstammstenose wurden in die Gruppe MVD (*multivessel disease*; Mehrgefäßkrankung) eingeteilt. Diese Gruppe MVD wurde, je nachdem ob in einem Nicht-Infarkt-Gefäß (*noninfarct-related artery*) ein zusätzlich chronischer Verschluss (CTO_{NIRA}) vorlag, weiter unterteilt. So gab es eine Gruppe von Patienten mit Mehrgefäßkrankung, aber fehlendem zusätzlich chronischen Verschluss ($MVD -CTO_{NIRA}$), und eine Gruppe von Patienten mit Mehrgefäßkrankung und zusätzlich chronischem Verschluss ($MVD +CTO_{NIRA}$). Letztere konnte zudem in eine Gruppe mit Mehrgefäßkrankung und ausschließlich einem vorhandenen zusätzlich chronischen Verschluss ($MVD +1CTO_{NIRA}$) sowie in eine Gruppe mit Mehrgefäßkrankung und mehreren chronischen Verschlüssen ($MVD +>1CTO_{NIRA}$) unterteilt werden. Patienten, die trotz STEMI Diagnose keine akute Koronarangiographie erhielten und somit nicht in die oben genannten, auf dem Koronarbefund basierenden Gruppen eingeteilt werden konnten, wurden gesondert der Gruppe „keine Koronarangiographie“ zugeordnet.

3.4 Datenerfassung

Alle in dieser Arbeit eingeschlossenen STEMI-Patienten wurden in der Universitätsmedizin Göttingen im Rahmen des FITT-STEMI (Feedback-Intervention and Treatment-Times in ST-Elevation Myocardial Infarction) -Projektes prospektiv erfasst (Scholz et al. 2012). Hierbei handelt es sich um ein multizentrisches Qualitätsmanagement-Interventions-Projekt zur Prozessoptimierung bei der Versorgung von Patienten mit akutem STEMI. Das Hauptaugenmerk dieses Forschungsunternehmens liegt auf der Erfassung und Rückkopplung der wesentlichen Behandlungszeiten bei STEMI-Patienten. Die Universitätsmedizin Göttingen ist seit dem 01.03.2008 als eine von sechs Pilotphase-Kliniken in dieses Projekt integriert. Von Seiten der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen lagen laut einer zustimmenden Bewertung im Zuge einer Sitzung vom 20.09.2007 keine rechtlichen oder ethischen Bedenken gegen die Durchführung dieses Forschungsvorhabens vor (Antragsnummer: 1/10/07).

Zentrales Element der FITT-STEMI-Datenerfassung ist ein standardisierter Dokumentationsbogen (siehe Anhang, Kapitel 7.1, Abbildung 46 und 47). Dieser Bogen war somit auch Grundlage der Datenerfassung dieser Promotionsarbeit. Die Datenerfassung anhand des Dokumentationsbogens erfolgte bereits während der Behandlung des Patienten im Herzkatheterlabor. Jeder STEMI-Patient wurde im Rahmen des FITT-STEMI-Projektes mit einer eigenen Fallnummer für die Web-Erfassung pseudonymisiert. Die einzelnen Intervalle der Behandlungszeiten im Rahmen der Koronarintervention wurden dabei digital gespeichert und vom Herzkatheterpersonal in den Dokumentationsbogen übertragen. Im Anschluss an den primären Eingriff fügte der behandelnde Kardiologe weitere angiographische Einzelheiten zum Procedere, wie z. B. den Gefäßerkrankungstyp, das rekanalisierte Gefäß und den TIMI Grade Flow Vor- und Nach-PCI, dem Dokumentationsbogen hinzu.

Im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes erfolgte dann eine normierte Anamneseerhebung in der, soweit es der Zustand des Patienten ermöglichte, gezielt einzelne Patientencharakteristika erfragt wurden. Ergänzend konnten relevante Informationen auch aus der Patientenakte bzw. aus einer Fremdanamnese in Erfahrung gebracht werden. Aus den vorliegenden Rettungsdienstprotokollen wurden die Einsatzzeiten und weitere rettungstechnische Daten dokumentiert, bei Unvollständigkeit waren diese zudem über die zuständige Rettungsleitstelle greifbar. In der Zusammenschau mit den Zeiten der Herzkatheterversorgung entstand so ein lückenloses Zeitprofil jedes Patienten, vom Symptombeginn bis zur erfolgreichen Rekanalisierung im PCI-Krankenhaus.

Zur Archivierung der einzelnen Patientenfälle wurden FITT-STEMI-Projektordner mit allen für das Projekt bedeutenden Dokumenten (Dokumentationsbogen, prähospitalen EKG, Einweisungs- und Überweisungspapiere, Rettungsdienstprotokolle, Herzkatheter- und weitere Befundprotokolle sowie Entlassungsbriefe) angelegt. In einem weiteren Schritt konnten die Daten dann pseudonymisiert in die web-basierte Datenbank übertragen werden, diese wurden dort zudem direkt automatisiert auf Vollständigkeit überprüft. Darüber hinaus fand auch eine stichprobenartige Überprüfung der Datenvalidität durch ein unabhängiges Monitoring des IFS (Institut für anwendungsorientierte Forschung und klinische Studien) statt.

Die so erfassten Patienten wurden nach ausgiebiger Information und unterzeichneter Einverständniserklärung zudem über den akuten Verlauf hinweg über einen längeren Zeitraum begleitet, um ein möglichst vollständiges 30-Tage- und 1-Jahres-Follow-up-Ergebnis zu erhalten. Zur Analyse konnten alle online erfassten Daten dann in Form einer Microsoft® Excel® Pivot Tabelle heruntergeladen und statistisch ausgewertet werden.

Da zum Zeitpunkt der Aufnahme dieser Promotionsarbeit angiographische Merkmale wie „CTO_{NIRA}“ oder „Kollateralisierung“ nicht im FITT-STEMI-Dokumentationsbogen erfasst werden konnten, wurden diese Daten retrospektiv nach den unten stehenden Kriterien aus den vorliegenden angiographischen Filmaufnahmen und Befunden dokumentiert. Zudem wurden die archivierten prähospitalen EKGs der STEMI-Patienten mit CTO_{NIRA} auf pathologische Q-Zacken untersucht. All diese Ergebnisse wurden dann eigenhändig mit den online verfügbaren Daten verknüpft und analysiert.

3.5 Erfassung angiographischer Merkmale

Die in Tabelle 2 präsentierten koronarangiographischen bzw. –interventionellen Patientenmerkmale wurden bereits prospektiv im Rahmen des FITT-STEMI-Dokumentationsbogens registriert.

Tabelle 2: Im Dokumentationsbogen erfasste angiographische Merkmale

Merkmals	Auswahlmöglichkeit
Gefäßerkkrankungstyp	0-Gefäß-, 1-Gefäß-, 2-Gefäß- und 3-Gefäß-KHK sowie Hauptstammstenose
Rekanalisiertes Gefäß	RIVA, RCA, RCX, linker Hauptstamm sowie Bypass-Graft
TIMI Grade Flow	0-III, jeweils Vor- und Nach-PCI
Gründe für nicht erfolgte Koronarangiographie	Reanimation, Punktion nicht möglich, EKG-Normalisierung, STEMI nicht erkannt, Tumorleiden, Apoplex, Alter/AZ, „andere“
Gründe für nicht erfolgte PCI	Myokarditis, Tako-Tsubo-Kardiomyopathie, kein Zielgefäß, zusätzlich bestehende LCA-Hauptstammstenose, Akut-Bypass-OP, Vasospasmus, Drahtpassage nicht möglich, „andere“

Die angiographischen Schlüsselmerkmale für diese Arbeit (CTO_{NIRA}, Kollateralisierung und einheitlich definierter Koronarversorgungstyp) wurden nicht im Rahmen der FITT-STEMI-Studie erfasst und mussten somit retrospektiv im Abgleich mit den im klinischen Alltag verfassten Herzkatheterprotokollen und -befundberichten registriert werden. Da ein vollständiger Untersuchungsbericht des interventionellen Kardiologen die komplette Koronar Anatomie und -morphologie enthält, wurden hierzu in einer ersten Sitzung alle angiographischen Befunde der FITT-STEMI-Projektordner aller STEMI-Patienten des betroffenen Zeitraumes nach Hinweisen auf chronische Verschlüsse durchsucht. Nach Selektion aller als „chronischer Verschluss in einem Nicht-Infarkt-Gefäß (CTO_{NIRA})“ sowie auch aller als „subtotal verschlossenes Nicht-Infarkt-Gefäß“ bewerteten Befunde wurden die Koronarangiogramme all dieser Patienten systematisch durchgesehen und nach

einheitlicher Definition auf das Vorliegen eines tatsächlichen CTO_{NIRA} beurteilt. Auf diese Art und Weise konnte für jeden STEMI-Patienten mit CTO_{NIRA} der komplette Koronarstatus inklusive CTO_{NIRA} -Segment, Koronarversorgungstyp und Kollateralstatus definitionsgemäß erhoben werden. Im Anschluss daran wurden die erhobenen angiographischen Merkmale mit den prospektiv über den FITT-STEMI-Dokumentationsbogen erfassten Daten verknüpft und schließlich analysiert.

Ein Verschluss wurde hierbei als CTO_{NIRA} charakterisiert, wenn in einem nicht vom akuten Infarkt betroffenen verschlossenen Gefäß ein TIMI-0-Fluss vorherrschte und dieser Verschluss mutmaßlich seit mindestens drei Monaten bestand (Sianos et al. 2012). Bedingt durch extraluminale Brückenkollateralen kann allerdings im angiographischen Bild selbst bei einem TIMI-Fluss von 0 über dem betroffenen Segment ein anterograder Fluss ermittelt werden, was die Diagnosestellung erschwerte. Zudem war die genaue Bestimmung der Verschlussdauer schwierig, sie stützte sich, sofern kein angiographischer Beweis auf Grundlage älterer Befunde vorlag, meist auf Schätzungen, die sich aus angiographischen (Verschlussmorphologie: z. B. stark verkalkte Läsionen mit ausgeprägter Kollateralisierung) oder klinischen Informationen (Q-Zacken-EKG im betroffenen Infarktareal, Myokardinfarkt in der Anamnese) ergaben.

Zur einheitlichen Bestimmung von Versorgungstyp und CTO_{NIRA} -Lokalisation wurde in dieser Arbeit die Koronarsegmentdefinition zur Ermittlung des SYNTAX-Scores (Abbildung 1) übernommen (Sianos et al. 2005). Diese Einteilung in 16 verschiedene Koronarsegmente basiert zum Großteil auf der Klassifikation des AHA Grading Committees aus dem Jahr 1975 (Austen et al. 1975). Beachtenswert ist hinsichtlich der Koronarversorgung, dass bei der Ermittlung des SYNTAX-Scores und somit auch in dieser Arbeit lediglich zwischen Links- und Rechtsversorgungstyp unterschieden wurde. Ein potentieller kodominanter Versorgungstyp wurde dem Rechtsversorgungstyp zugeordnet, da in beiden Fällen der linke Ventrikel sowohl über die LCA als auch über die RCA versorgt wird. Zudem konnte in einigen Fällen nicht zweifelsfrei zwischen Rechts- und Kodominanz unterschieden werden, da die betroffenen Gefäße aufgrund des chronischen Verschlusses nicht immer vollständig dargestellt wurden. Die exakte Definition des einzelnen Versorgungstyps ist in Kapitel 1.2 dargelegt.

Zusätzlich zur genauen Segmentklassifikation wurden die vom CTO_{NIRA} betroffenen Segmente abhängig von der Entfernung zum Ostium in eine proximale (Segment: 1, 5, 6 und 11), mediale (Segment: 2 und 7), distale (Segment: 3, 8 und 13) sowie periphere (Segment 4, 9, 10, 12, 14, 14a, 14b, 15 und 16) Gruppe eingeteilt, um der Größe und der Relevanz des distal des Verschlusses gelegenen Myokardareals gerecht zu werden. Im Falle eines Linksversorgungstyps wäre ein CTO_{NIRA} in Segment 13 des RCX als CTO eines

medialen Segments gewertet worden, allerdings trat dieser Fall in der vorliegenden Untersuchung nicht ein.

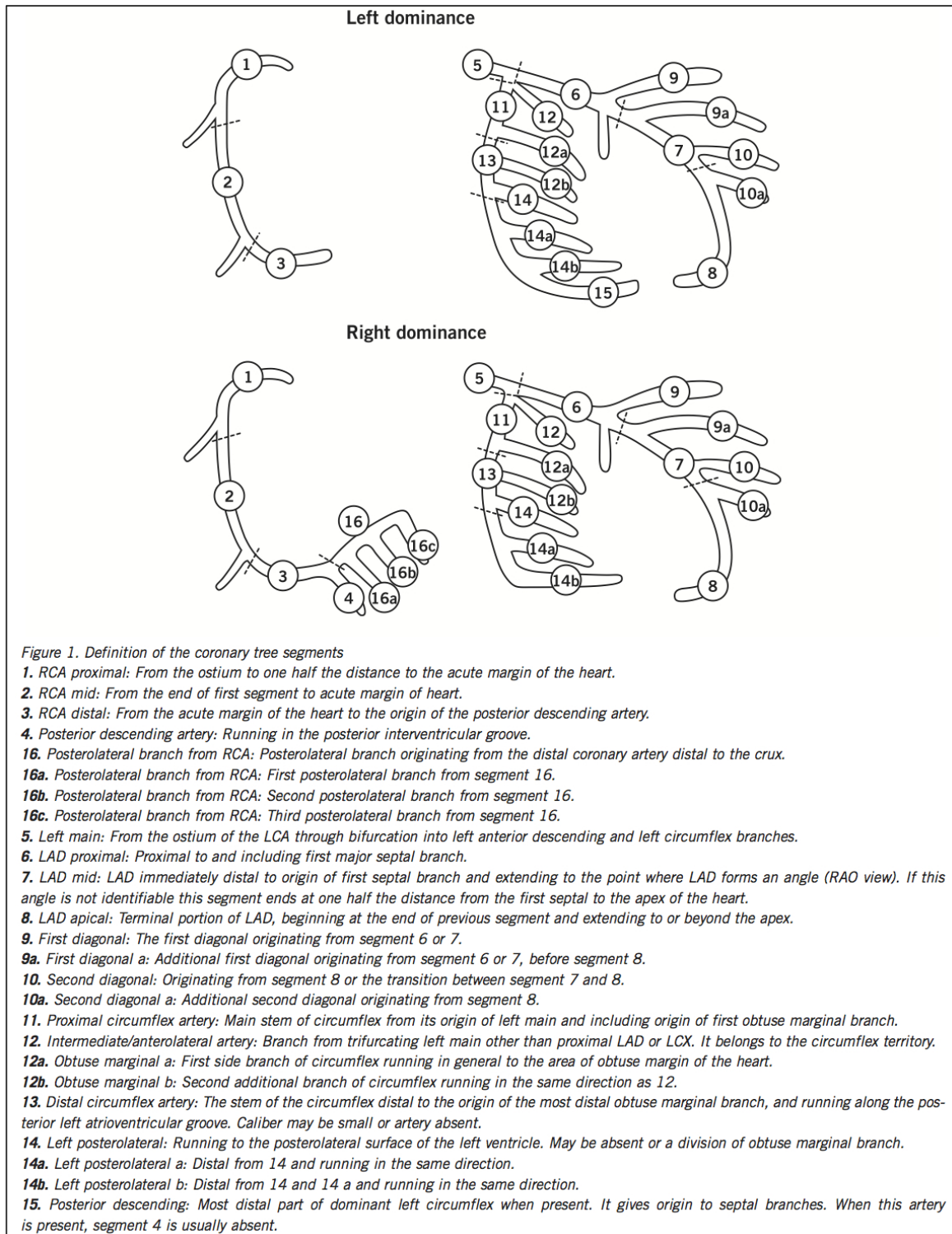


Abbildung 1: Segmentdefinition nach: The SYNTAX Score (Sianos et al. 2005); Nachdruck aus (*reprinted from*) EuroIntervention Vol. 1 (2), Authors: Sianos et al., Title: The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. Pages: 219–227, Copyright (2005), mit freundlicher Genehmigung von (*with permission from*) Europa Digital & Publishing.

Der Kollateralgefäßstatus wurde, wenn durchgeführt, sowohl vor als auch nach der primären PCI beurteilt, um auch solche Kollateralen zu detektieren, die ihren Ursprung im akuten Infarktgefäß distal der Verschlussstelle haben. Als Kollateralen zum betroffenen CTO_{NIRA}-Gefäß wurde nur solche gewertet, die einen Rentrop Score von 2 oder 3 (teilweise bzw. komplette kollaterale Füllung des verschlossenen epikardialen Gefäß-segments) aufwiesen (Rentrop et al. 1985). Dabei wurden im Sinne des CC *grade* alle möglichen Klassifizierungen berücksichtigt: CC0 = keine kontinuierliche Verbindung zwischen Spender- und Empfängerarterie; CC1 = kontinuierliche, fadenförmige Verbindung; CC2 = kontinuierliche, seitastförmige Verbindung (Werner et al. 2003). Bei der anatomischen Betrachtung der Kollateralbahnen wurde im Rahmen dieser Arbeit zwischen Brückenkollateralen (alle intrakoronaren Verbindungen) und interarteriellen bzw. interkoronaren Kollateralen (septale und epikardiale Kollateralen zusammengefasst; vergleiche Kapitel 1.3.4) unterschieden. Interarterielle Kollateralverbindungen, hervorgehend aus dem vom akuten Infarkt betroffenen Gefäß, wurden zudem nach dem Ursprungsort der Kollaterale in proximal und distal des akuten Verschlusses unterteilt.

Ein angiographischer Beispielbefund mit allen wesentlichen hier genannten Merkmalen befindet sich im Anhang (siehe Kapitel 7.2, Abbildung 48 - 51).

3.6 EKG-Analyse

Die STEMI-Lokalisation im EKG wurde bereits prospektiv bei Aufnahme des Patienten im Dokumentationsbogen erfasst. Hierbei wurde zwischen folgenden Lokalisationen unterschieden: Vorderwandinfarkt, Lateralwandinfarkt, Hinterwandinfarkt sowie neu aufgetretener Linksschenkelblock. Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurde das initiale STEMI-EKG aller erfassten Patienten mit CTO_{NIRA} zudem retrospektiv auf die Zeichen eines abgelaufenen Infarktes in den zum CTO_{NIRA}-Gefäß passenden EKG-Ableitungen im Sinne einer pathologischen Q-Zacke untersucht. Für einen alten abgelaufenen Q-Zacken-Infarkt sprechen nach der *third universal definition of myocardial infarction* folgende EKG-Kriterien (Thygesen et al. 2012):

- jede Q-Zacke in V_2 - V_3 $\geq 0,02$ s oder QS-Komplex in V_2 und V_r .
- Q-Zacke $\geq 0,03$ s und $\geq 0,1$ mV tief oder QS-Komplex in I, II, aVL, aVF oder V_{4-6} in zwei aufeinanderfolgenden Ableitungen.

3.7 Basischarakteristika

Neben den bereits erwähnten rettungstechnischen und den behandlungsrelevanten Daten sowie den angiographischen Merkmalen und EKG-Befunden wurden auf Grundlage des

FIT-STEMI-Dokumentationsbogens unter anderem folgende, für die vorliegende Untersuchung relevante, Patienteninformationen erfasst (Tabelle 3).

Tabelle 3: Im Dokumentationsbogen erfasste Patientencharakteristika

Patientencharakteristikum	Auswahlmöglichkeit
Zeitpunkt der Patientenaufnahme	Regulärdienst oder Rufbereitschaft
Alter	Jahre
Geschlecht	Weiblich/Männlich
Body Mass Index (BMI) (WHO Consultation on Obesity 2000).	Aus Patientengewicht und -größe ermittelt. Gruppeneinteilung nach WHO.
Postleitzahl am Einsatzort	
Einzugsgebiet	PCI- oder Nicht-PCI-Klinik
Thrombolyse	Ja/Nein
Hausarztkontakt	Nein/telefonisch/vor Ort/in Praxis
Vormedikation	ASS, ACE-Inhibitor, AT1-Inhibitor, Aldosteron-Antagonist, Diuretikum, Lipidsenker, Beta-Blocker, Kalziumantagonist, Clopidogrel, Nitrat, Marcumar, keine Angabe möglich
Kardiale Risikofaktoren	Arterielle Hypertonie, DM, anamnestisch AP, Hyperlipoproteinämie, Nikotin, positive Familienanamnese
Vorerkrankungen	Niereninsuffizienz, pAVK, sowie Zustand nach: Myokardinfarkt, PCI, Apoplex, CABG
Killip-Klassifikation (Killip und Kimball 1967)	I: keine Herzinsuffizienzzeichen; II: feinblasige Rasselgeräusche, dritter Herzton oder Jugularvenenstauung; III: Lungenödem; IV: kardiogener Schock
Mechanische Reanimation präklinisch	Ja/Nein
Intraaortale Ballongegenpulsation	Ja/Nein
TIMI Risk Score (TRS)	Automatisch berechnet
Grund für fehlende Direktübergabe HKL	Rettungsdienst, Diagnose initial unklar, Katheterplatz besetzt, CT prä-HKU, Personal nicht anwesend, Primärversorgung aufwendig
LV-Ejektionsfraktion	(%)
Tod (intrahospital/innerhalb 30 Tagen)	Ja/Nein
NYHA-Klasse 30 Tage	0-IV

3.8 Behandlungszeiten und rettungstechnische Daten

Das Hauptaugenmerk der Datenakquisition im Rahmen des FITT-STEMI-Projekts liegt auf der Erfassung und Rückkopplung aller zeitlichen Abläufe der akuten Infarktversorgung. Diese spielten allerdings in der vorliegenden Arbeit eine untergeordnete Rolle. In der prähospitalen Phase wurden vom Symptombeginn beim Patienten, über den eingegangenen Notruf, der Ankunft des Rettungsdienstes am Einsatzort und dem Zeitpunkt des ersten EKG bis zum Verlassen des Einsatzortes, alle Zeiten dokumentiert und erfasst.

Die hospitale Phase begann mit dem Eintreffen des Patienten über die Notaufnahme der UMG. Auch hier wurden alle wichtigen Zeiten in der Therapiekette, von der Ankunft in der Klinik, über die Ankunft des Patienten im Herzkatheterlabor bis zur arteriellen Punktion und schließlich der Balloninflation, registriert. Aus diesen Zeitpunkten wurden dann über die web-basierte Datenbank wichtige Zeitintervalle bestimmt. Von besonderer Relevanz waren hierbei die Prähospitalzeit (Intervall vom Symptombeginn bis zur Ankunft in der PCI-Klinik), die *door-to-balloon*-Zeit (Intervall vom Eintreffen in der PCI-Klinik bis zur ersten Balloninflation) sowie die *contact-to-balloon*-Zeit (C2B-Zeit = Intervall vom ersten medizinischen Kontakt bis zur ersten Balloninflation in der PCI-Klinik).

Nach der Art der Zuweisung in das PCI-Zentrum (Transportart) wurden die Patienten in unterschiedliche Gruppen eingeteilt. So wurde zwischen Primärtransporten (direkter Transport vom Einsatzort in das PCI-Zentrum), Sekundärtransporten (initiale Einweisung in eine Nicht-PCI-Klinik mit anschließender Verlegung in das PCI-Zentrum), Selbstvorsteller (selbstständige Vorstellung des Patienten in der Notaufnahme des PCI-Zentrums) sowie Intrahospitalinfarkte (Patienten, die den STEMI während eines Krankenhausaufenthaltes im PCI-Zentrum erlitten) unterschieden. Bei den Patienten mit Primär- und Sekundärtransport wurden zudem neben dem Zeitpunkt des ersten EKG eine erfolgte telefonische Infarktankündigung im Herzzentrum, ein potentielles Telemetrie-EKG sowie eine erfolgte Direktübergabe durch das Rettungsteam im Herzkatheterlabor mit Umgehung der Notaufnahme als wichtige Bestandteile der Therapiekette erfasst.

3.9 Statistik

Die online erfassten Daten aus dem FITT-STEMI-Dokumentationsbogen wurden mit den im Rahmen dieser Untersuchung neu erhobenen Daten verknüpft und in Form einer Microsoft® Excel® Pivot Tabelle zur Verfügung gestellt. Die so abrufbaren Rohdaten konnten daraufhin statistisch deskriptiv analysiert werden. Zur statistischen Auswertung dieser Daten wurde die Software Statistica 64 (Version 12.7.207.0) der Firma Dell Inc.

verwendet. Die statistische Analyse erfolgte in enger Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Statistik der Universitätsmedizin Göttingen (Direktor: Prof. Dr. Tim Friede).

Kategoriale Variablen (z. B. Nominal- und Ordinalskalenniveau) wurden als absolute Häufigkeiten und Prozente angegeben. Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen wurden dabei mittels Pearson-Chi-Square Test auf eine statistische Signifikanz hin getestet. In diesem Rahmen wurde ein p -Wert $< 0,05$ als statistisch signifikanter Zusammenhang gewertet.

Kontinuierliche Variablen wie z. B. das Alter, der BMI, die LV-Ejektionsfraktion sowie der TIMI Risk Score wurden im Mittelwert der einzelnen Untergruppen bestimmt, es wurde zudem die Standardabweichung angegeben. Waren diese Merkmale in den Gruppen normalverteilt, so konnten mit Hilfe des Zweistichproben-t-Tests mögliche Unterschiede zwischen den Gruppen auf eine Signifikanz getestet werden. Zeigte sich indes keine Normalverteilung, so wurde der Mann-Whitney-U-Test angewendet. Auch hier wurde ein p -Wert $< 0,05$ als statistisch signifikanter Zusammenhang gewertet.

Bezüglich der ermittelten *contact-to-balloon*-Zeiten in den einzelnen Untergruppen wurde als Maß der zentralen Tendenz jeweils der Median bestimmt. Mögliche Unterschiede zwischen den Gruppen wurden ebenfalls mittels Mann-Whitney-U-Test auf eine Signifikanz geprüft.

Um mögliche Prädiktoren der Krankenhaussterblichkeit in der Gruppe der STEMI-Patienten mit CTO_{NIRA} zu identifizieren, wurden relevante Konfounder der Krankenhaussterblichkeit (mit $p < 0,1$) eines univariaten Vortests in ein Logit-Modell (logistische Regression) zur multivariaten Analyse eingespeist. Die Ergebnisse dieses Logit-Modells wurden als Odds-Ratios präsentiert. Darüber hinaus wurden noch weitere Variablen ohne Vortest in ein Logit-Modell zur rückwärtsgerichteten schrittweisen (*backward stepwise*) Identifizierung signifikanter Konfounder der Krankenhaussterblichkeit eingefügt. In dieser Analyse wurden Schritt für Schritt unabhängige Variablen, beginnend mit der Variablen mit dem geringsten Zusammenhang zur abhängigen Variable, aus dem Modell entfernt, um im endgültigen Modell lediglich signifikante Konfounder der Krankenhaussterblichkeit zu präsentieren.

4 Ergebnisse

4.1 Patienten

4.1.1 Eingeschlossene Patienten

Im Studienzeitraum vom 01.03.2008 bis zum 28.02.2014 wurden über sechs Jahre insgesamt 1.303 Patienten mit der Diagnose eines akuten ST-Strecken-Hebungsinfarktes und dem Ziel einer katheter-interventionellen Therapie in der Universitätsmedizin Göttingen behandelt. Bei 56 dieser STEMI-Patienten bestand ein Zustand nach Koronarbypass-OP, diese Patienten wurden daher in der vorliegenden Untersuchung von der Analyse ausgeschlossen (siehe Kapitel 3.2).

Insgesamt wurden somit 1.247 STEMI-Patienten in die Endauswertung dieser Arbeit genommen. Diese Patienten wurden anhand des koronarangiographischen Befundes bezüglich des Gefäßerkrankungstyps in verschiedene Gruppen unterteilt (siehe Kapitel 3.3):

Bei fünf STEMI-Patienten (0,4 %) wurde aus unterschiedlichen Gründen keine Akut-Koronarangiographie durchgeführt, somit konnte der Gefäßerkrankungstyp nicht ermittelt werden (Tabelle 4). Diese Patienten wurden in die Gruppe „keine Koronarangiographie“ eingeteilt.

Tabelle 4: Gründe für fehlende Angabe des Gefäßerkrankungstyps

Grund für fehlende Angabe KHK	Anzahl Patienten
Sturz mit Reanimationspflichtigkeit: neuroprotektive Kühlung, Koronarangiographie und PCI erst am Folgetag	1
STEMI übersehen; Behandlung als NSTEMI	1
Punktion nicht möglich	2
Typ-A Aortendissektion und sofortige OP	1
Gesamt	5

Bei 96 Patienten (8 %) konnte trotz der initialen STEMI-Diagnose koronarangiographisch kein relevant stenosiertes Gefäß ermittelt werden, diese Patienten wurden in die Gruppe Nullgefäßerkrankung (ZVD) eingeteilt.

Der Gruppe Eingefäßerkrankung (SVD) konnten 342 STEMI-Patienten (27 %) zugeordnet werden, bei diesen Patienten war lediglich das Infarktgefäß relevant stenosiert.

Die zahlenmäßig größte Gruppe bildeten die Patienten mit Mehrgefäßerkrankung (MVD). Insgesamt konnten hier 804 Patienten (64 %) eingegliedert werden. Je nach Vorliegen eines

CTO_{NIRA} wurde diese Gruppe weiter unterteilt. So gab es eine Gruppe von 681 Patienten (55 %) mit MVD, aber ohne CTO_{NIRA} (MVD -CTO_{NIRA}) und eine Gruppe von 123 Patienten (10 %) mit MVD und CTO_{NIRA} (MVD +CTO_{NIRA}). Letztere ließ sich zudem weiter in eine Gruppe von 108 Patienten (9 %) mit MVD und ausschließlich einem CTO_{NIRA} (MVD +1CTO_{NIRA}) sowie in eine Gruppe von 15 Patienten (1 %) mit MVD und mehr als einem CTO_{NIRA} (MVD +>1CTO_{NIRA}) unterteilen (Abbildung 2 und 3).

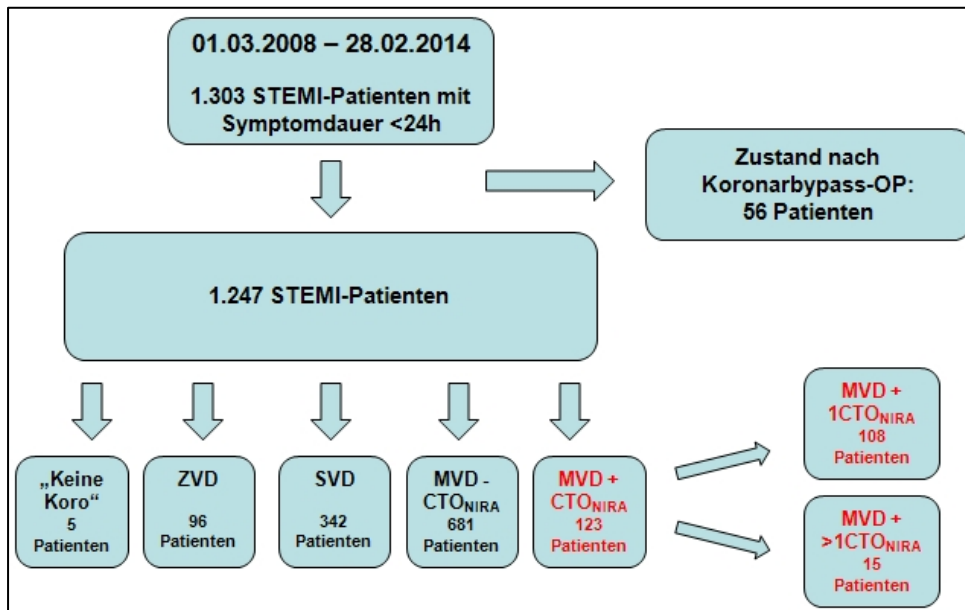


Abbildung 2: Flussdiagramm Patienteneinschluss

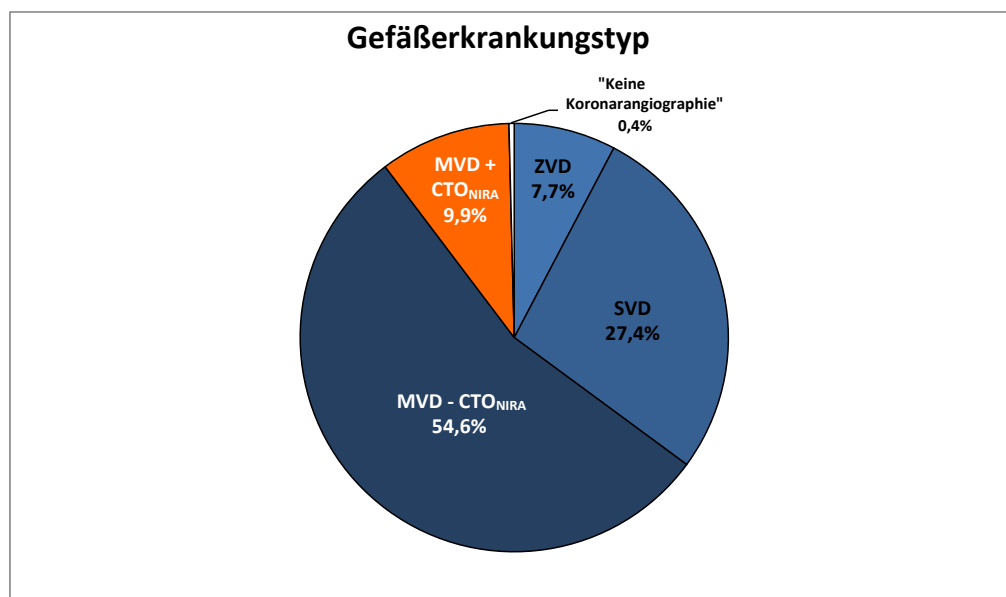


Abbildung 3: Anteil des Gefäßerkrankungstyps der Patienten in % (Gesamtgruppe; n = 1.247)

4.1.2 Transportart und Patientenherkunft

Insgesamt wurden 726 Patienten (58 %) während der Rufbereitschaft, also werktags zwischen 16:00 - 7:30 und an Wochenenden und Feiertagen aufgenommen. Bei den restlichen 521 Patienten (42 %) erfolgte die Krankenhausaufnahme während der Regeldienstzeit.

Von den 1.247 STEMI-Patienten der Gesamtgruppe kamen 486 (39 %) aus dem direkten Einzugsgebiet der Universitätsmedizin Göttingen. Insgesamt 762 Patienten (61 %) wurden vom Einsatzort direkt per Primärtransport in die UMG eingeliefert. Daneben wurden 429 Patienten (34 %) initial in eine Nicht-PCI-Klinik aufgenommen und dann im Verlauf als Sekundärtransport in die UMG verlegt. Zudem stellten sich 37 Patienten (3 %) direkt in der Notaufnahme der UMG vor (Selbstvorsteller), bei 19 Patienten (2 %) ereignete sich der STEMI im Krankenhaus während eines anderweitigen stationären Aufenthaltes in der UMG (Intrahospital-Infarkt; Abbildung 4).

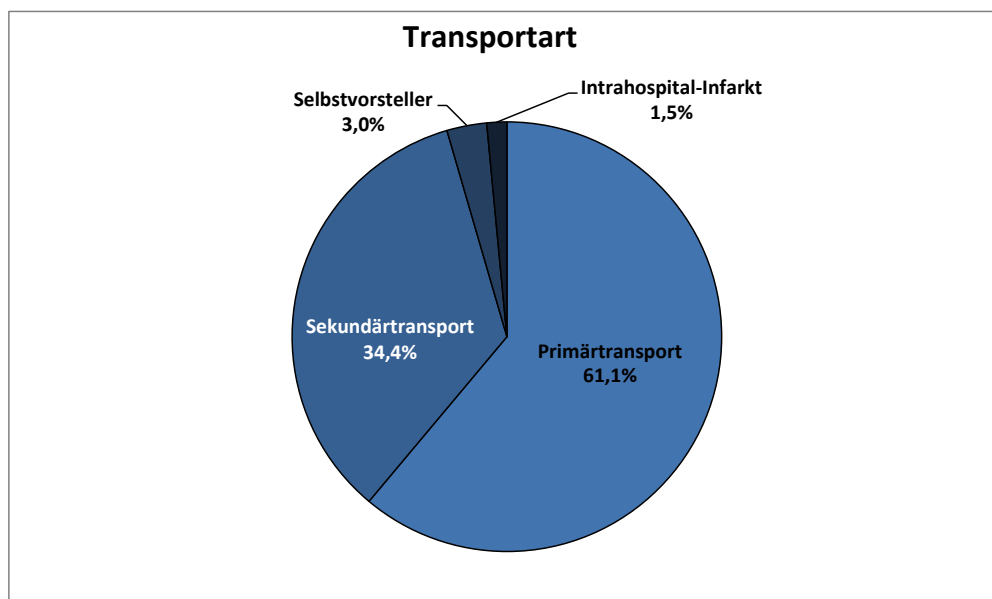


Abbildung 4: Verteilung nach Transportart zur PCI-Klinik in % (Gesamtgruppe; n = 1.247)

Abbildung 5 zeigt die Herkunft aller Patienten mit Primär- und Sekundärtransport (n = 1.191) auf Basis der Postleitzahl am Einsatzort. Der Radius der Patientenversorgung lag dabei in einzelnen Fällen bei weit über 50 km.

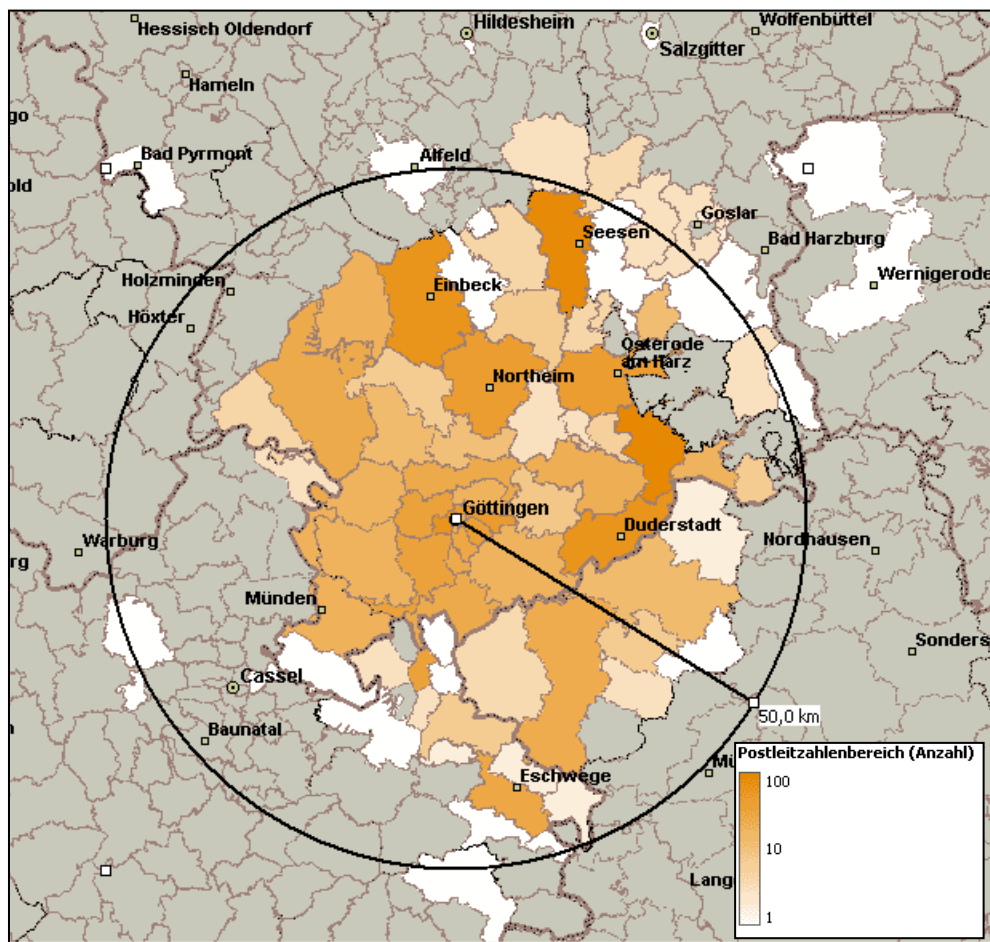


Abbildung 5: Patientenherkunft nach Postleitzahl (n = 1.191 Patienten mit Primär- und Sekundärtransport; Kartenmaterial aus Microsoft® MapPoint)

4.2 Vergleich STEMI-Patienten mit und ohne CTO_{NIRA}

Die Basischarakteristika wurden für das Gesamtkollektiv analysiert und nach Koronarstatus jeweils in den relevanten Untergruppen SVD (n = 342), MVD - CTO_{NIRA} (n = 681) und MVD + CTO_{NIRA} (n = 123) miteinander verglichen. Zudem wurden potentielle Unterschiede zwischen den Gruppen MVD - CTO_{NIRA} und MVD + CTO_{NIRA} auf eine statistische Signifikanz hin untersucht.

4.2.1 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Von den 1.247 STEMI-Patienten waren 377 (30 %) weiblichen und 870 (70 %) männlichen Geschlechts. Von den 377 Frauen hatten 24 STEMI-Patientinnen (6 %) einen CTO_{NIRA} . Bei den Männern war die CTO -Prävalenz höher, hier wiesen 99 von 870 STEMI-Patienten (11 %) einen CTO_{NIRA} auf. Im Vergleich der Gruppen untereinander zeigte sich, dass mit zunehmendem Ausmaß der Gefäßerkrankung der Anteil an männlichen Patienten zunahm. Während in der Gruppe SVD 64 % der Patienten männlich waren, stieg der Anteil männlicher Patienten in der Gruppe MVD - CTO_{NIRA} auf 71 % und in der Gruppe MVD

+CTO_{NIRA} auf 80 % (Abbildung 6). Der Unterschied zwischen den Gruppen MVD -CTO_{NIRA} und MVD +CTO_{NIRA} war hierbei statistisch signifikant ($p = 0,036$).

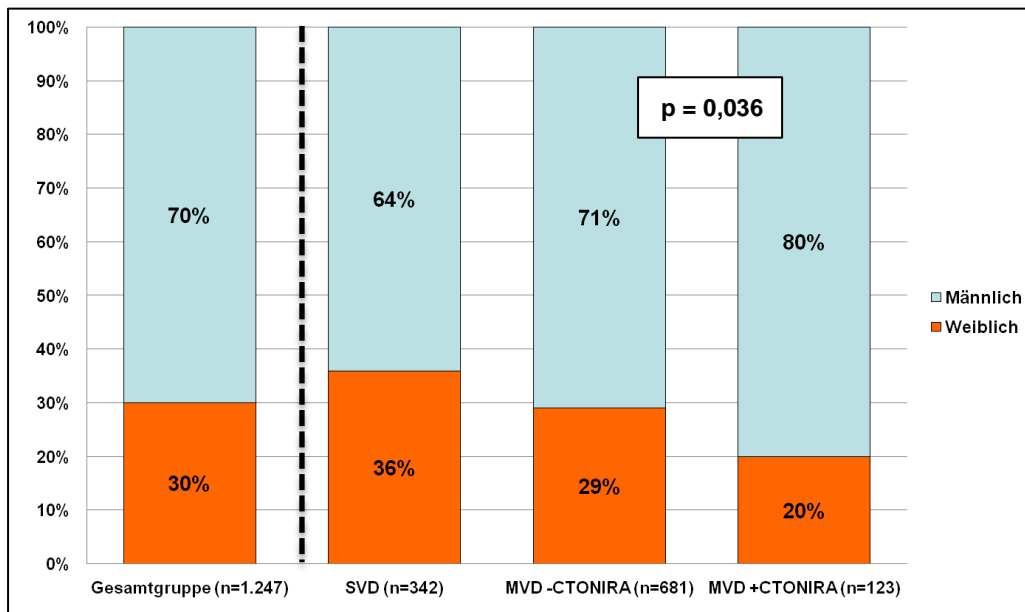


Abbildung 6: Geschlechterverteilung in der Gesamtgruppe und bei Ein- und Mehrgefäß-KHK mit und ohne CTO_{NIRA}

Das mittlere Alter im Gesamtkollektiv lag bei $64,2 \pm 13,7$ Jahren, insgesamt waren 150 Patienten älter als 80 Jahre (12 %). Auch in der Altersverteilung zeigten sich Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen. Je schwerer das Ausmaß der Gefäßerkrankung war, desto höher war auch das Durchschnittsalter der Patienten. Der Altersschnitt lag in der Gruppe MVD -CTO_{NIRA} bei $66,1 \pm 12,9$ und in der Gruppe MVD +CTO_{NIRA} bei $66,3 \pm 12,2$ Jahren, dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p = 0,836$; Abbildung 7).

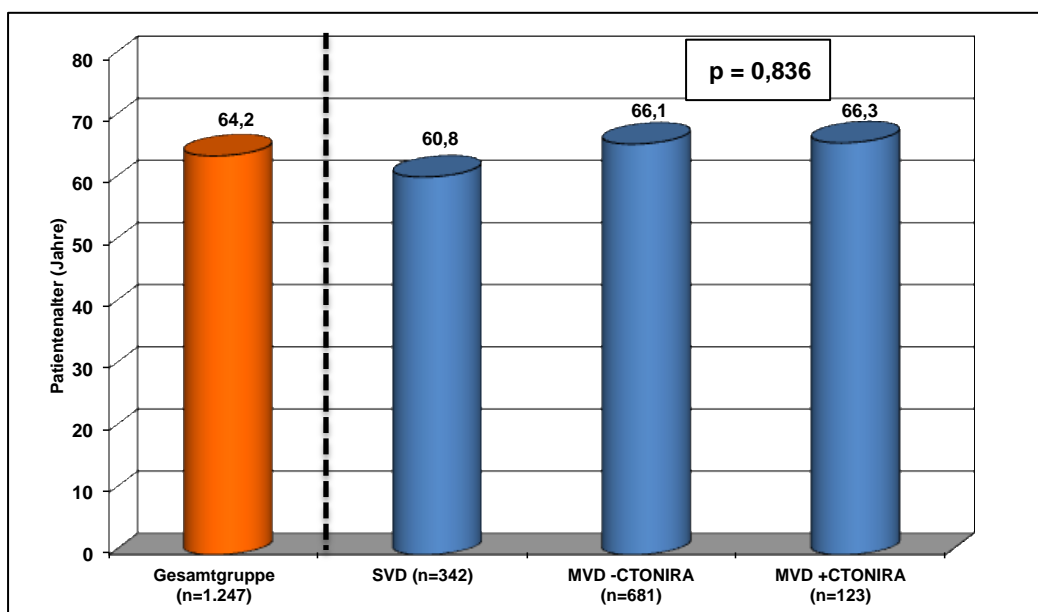


Abbildung 7: Durchschnittliches Patientenalter in der Gesamtgruppe und bei Ein- und Mehrgefäß-KHK mit und ohne CTO_{NIRA}

STEMI-Patienten mit CTO_{NIRA} waren somit im Durchschnitt fünfeinhalb Jahre älter als STEMI-Patienten mit SVD. Während in der Gruppe SVD 9 % ($n = 32$) der Patienten älter als 80 Jahre waren, waren dies in der Gruppe MVD - CTO_{NIRA} 12 % ($n = 85$) und in der Gruppe MVD + CTO_{NIRA} 16 % ($n = 20$; p -Wert MVD - CTO_{NIRA} vs. MVD + $CTO_{NIRA} = 0,252$).

In der Gesamtgruppe betrug der BMI im Durchschnitt $27,3 \pm 4,42 \text{ kg/m}^2$ und lag somit nach WHO-Definition im Bereich der Präadipositas ($25 - 29,9 \text{ kg/m}^2$). Im Vergleich der Untergruppen MVD - CTO_{NIRA} und MVD + CTO_{NIRA} zeigten sich bezüglich des BMI nur geringfügige, nicht-signifikante Unterschiede ($p = 0,316$).

Dagegen präsentierten sich mit Blick auf den Anteil weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren in den einzelnen Untergruppen teilweise deutliche Unterschiede.

Die größte Diskrepanz fand sich beim Anteil der Patienten mit Diabetes mellitus. Dieser war in der Gruppe der Patienten mit CTO_{NIRA} erheblich höher als in den Vergleichsgruppen (SVD 13 %, MVD - CTO_{NIRA} 20 %, MVD + CTO_{NIRA} 33 %; Abbildung 8). Zwischen den Gruppen MVD - CTO_{NIRA} und MVD + CTO_{NIRA} konnte dabei ein hochsignifikanter Unterschied ermittelt werden ($p = 0,001$). In der Gesamtgruppe aller STEMI-Patienten lag der Anteil der Patienten mit DM bei 19 % ($n = 237$). Von diesen 237 STEMI-Patienten mit DM hatten 17 % einen CTO_{NIRA} ($n = 41$).

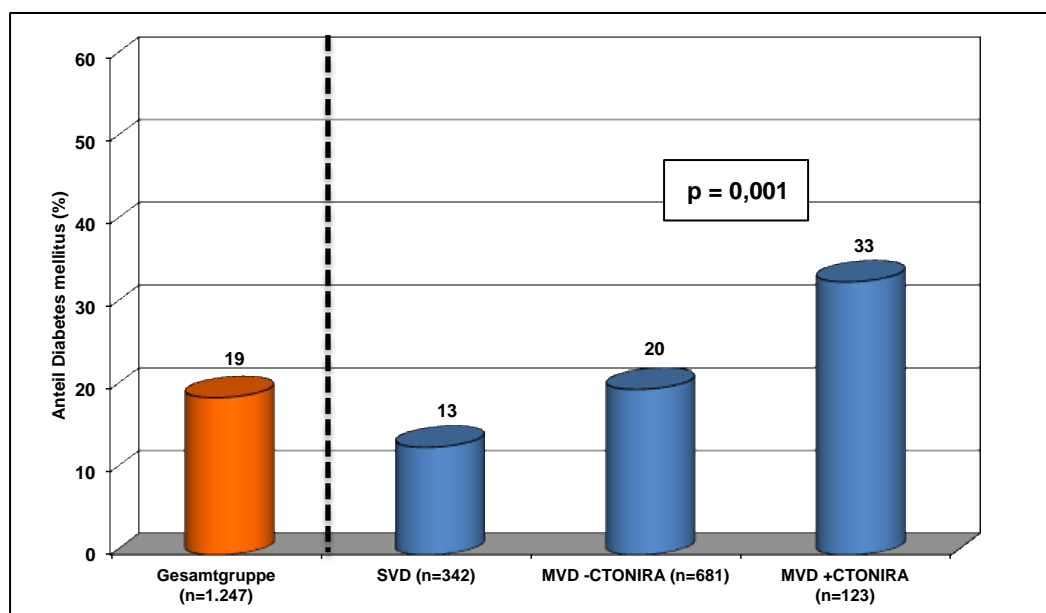


Abbildung 8: Anteil der Patienten mit Diabetes mellitus in der Gesamtgruppe und bei Ein- und Mehrgefäß-KHK mit und ohne CTO_{NIRA}

Deutlich milder und zudem nicht signifikant fiel der Unterschied bei den Risikofaktoren Hypertonus (SVD 54 %, MVD - CTO_{NIRA} 68 %, MVD + CTO_{NIRA} 62 %) und Hyperlipidämie (SVD 29 %, MVD - CTO_{NIRA} 35 %, MVD + CTO_{NIRA} 33 %) aus, wobei hier sogar

jeweils die Gruppe MVD ohne CTO_{NIRA} den größten Patientenanteil aufwies. Beim Anteil der Patienten mit positiver Familienanamnese (SVD 25 %, MVD -CTO_{NIRA} 22 %, MVD +CTO_{NIRA} 18 %) und Rauchen (SVD 49 %, MVD -CTO_{NIRA} 42 %, MVD +CTO_{NIRA} 39 %; Abbildung 9) zeigte sich ein umgekehrtes Bild, der größte Anteil an Patienten mit dem jeweiligen Risikofaktor fand sich hier jeweils in der Gruppe der Patienten mit SVD.

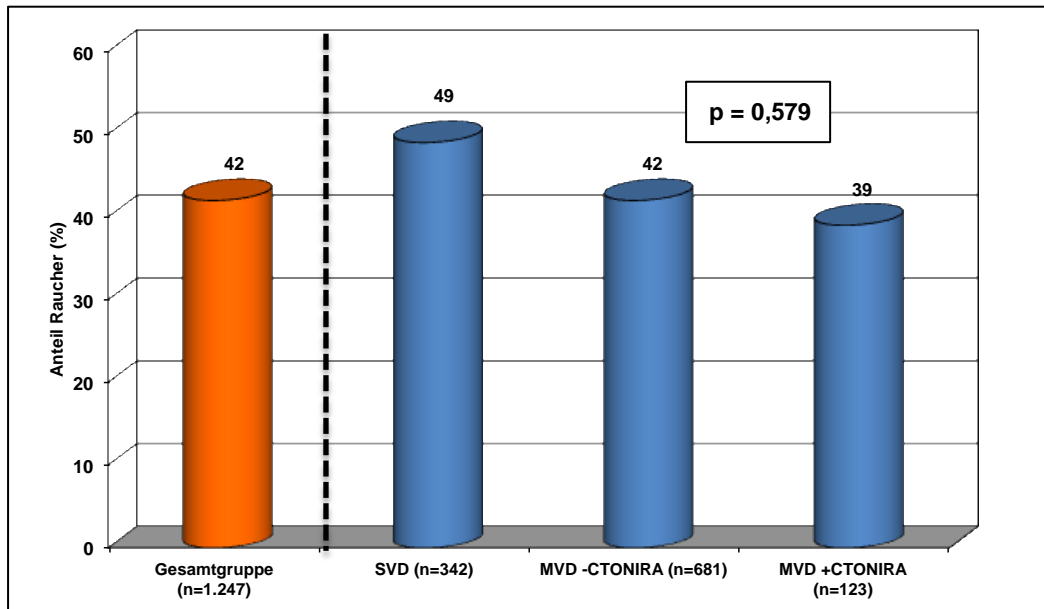


Abbildung 9: Anteil der Raucher in der Gesamtgruppe und bei Ein- und Mehrgefäß-KHK mit und ohne CTO_{NIRA}

4.2.2 Vorerkrankungen

Neben den Risikofaktoren wurden auch die relevanten Vorerkrankungen der Patienten analysiert. Mit steigender Schwere der Gefäßerkrankung wuchs hier, wenn auch in unterschiedlichem Ausmaß und jeweils statistisch nicht signifikant, der Anteil dieser Vorerkrankungen am jeweiligen Kollektiv. Besonders ausgeprägt war dieser Unterschied zwischen den Gruppen beim Anteil an Patienten mit früherem Myokardinfarkt (SVD 7 %, MVD -CTO_{NIRA} 16 %, MVD +CTO_{NIRA} 19 %; Abbildung 10) sowie Apoplex (SVD 6 %, MVD -CTO_{NIRA} 6 %, MVD +CTO_{NIRA} 10 %; Abbildung 11) in der Vorgeschichte. Auch bezüglich des Anteils an Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung zeigt sich ein ähnliches Bild. Während in der Gruppe SVD und MVD -CTO_{NIRA} 9 % (n = 32) bzw. 8 % (n = 53) der Patienten eine Niereninsuffizienz hatten, waren dies in der Gruppe MVD +CTO_{NIRA} 13 % (n = 16) der Patienten (p-Wert MVD -CTO_{NIRA} vs. MVD +CTO_{NIRA} = 0,057).

Bei den Patienten mit einer PCI in der Vorgeschichte gab es dagegen nur einen sehr geringen Unterschied zwischen den Gruppen MVD -CTO_{NIRA} und MVD +CTO_{NIRA} (14 % vs. 15 %, p = 0,661).

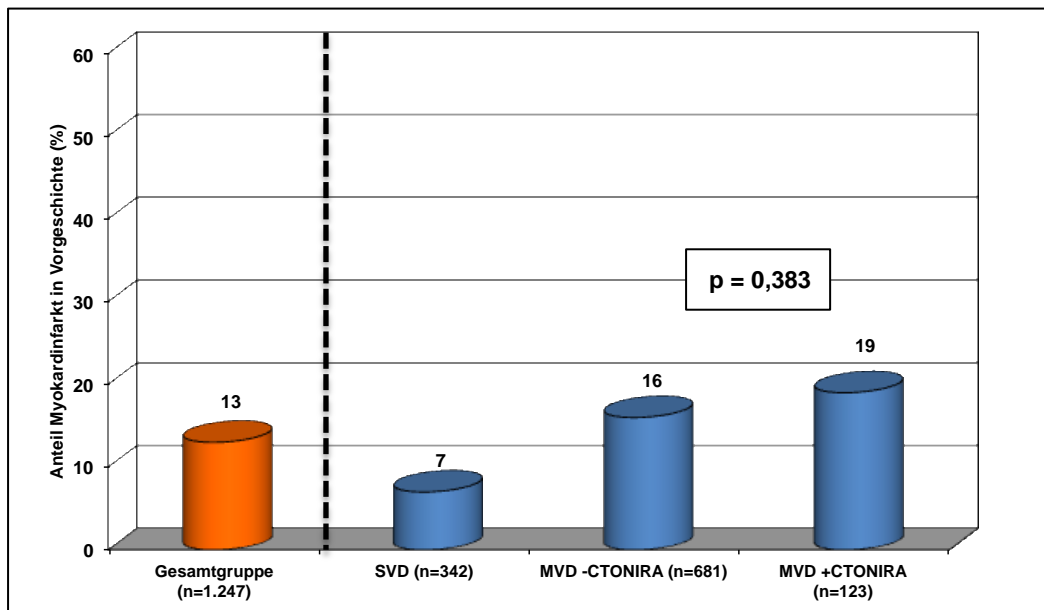


Abbildung 10: Anteil Patienten mit Myokardinfarkt in der Vorgeschichte in der Gesamtgruppe und bei Ein- und Mehrgefäß-KHK mit und ohne CTO_{NIRA}

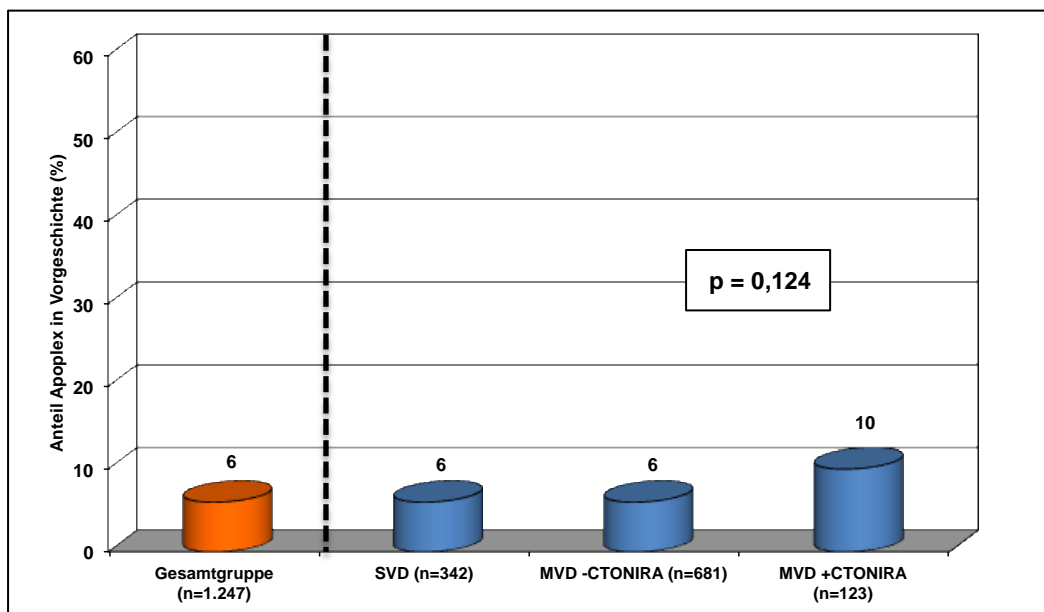


Abbildung 11: Anteil Patienten mit Apoplex in der Vorgeschichte in der Gesamtgruppe und bei Ein- und Mehrgefäß-KHK mit und ohne CTO_{NIRA}

4.2.3 Infarktlokalisierung

Mit Hilfe des initialen STEMI-EKG am Einsatzort wurde die Lokalisation des akuten Infarktes bestimmt. In der Gesamtgruppe präsentierten sich 47 % der Patienten mit einem Hinterwandinfarkt, 43 % erlitten einen Vorderwandinfarkt, während 7 % einen Lateralwandinfarkt aufwiesen und bei 3 % ein mutmaßlich neu aufgetretener Linksschenkelblock diagnostiziert wurde (Abbildung 12). Zwischen den Gruppen MVD -CTO_{NIRA} und MVD +CTO_{NIRA} bestanden dabei keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,153$).

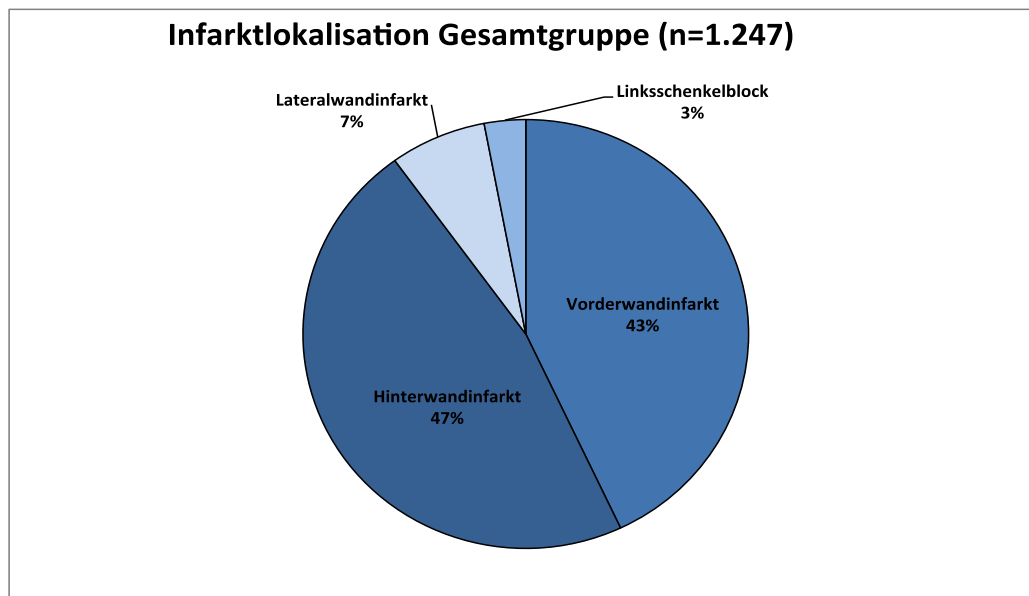


Abbildung 12: Infarktlokalisierung im EKG (Gesamtgruppe, n = 1.247)

4.2.4 LV-Funktion

Zur Erfassung der Pumpfunktion des linken Ventrikels wurde echokardiographisch die linksventrikuläre Ejektionsfraktion bestimmt. Sie betrug im Mittelwert in der Gesamtgruppe aller STEMI-Patienten 47,6 %. Im Vergleich der einzelnen Gruppen zeigte sich, dass Patienten mit CTO_{NIRA} eine erhebliche Beeinträchtigung der Ejektionsfraktion aufwiesen (EF bei $MVD + CTO_{NIRA}$: 41,7 %). Dagegen war zwischen den Gruppen SVD und $MVD - CTO_{NIRA}$ kein Unterschied zu erkennen (EF bei SVD: 48,3 %; EF bei $MVD - CTO_{NIRA}$: 48,0 %). Die Unterschiede zwischen den Gruppen $MVD - CTO_{NIRA}$ und $+CTO_{NIRA}$ waren hoch signifikant ($p < 0,001$). Einschränkend ist anzumerken, dass bei einem relevanten Anteil der Patienten (27 %) die LVEF für diese Arbeit nicht bestimmt worden war. Insgesamt fehlten etwas mehr Angaben zur Auswurfsfraktion in der Gruppe $MVD + CTO_{NIRA}$, ein Grund hierfür ist u. a. die hohe Krankenhaussterblichkeit in dieser Patientengruppe (siehe Kapitel 4.2.7). Mit Blick auf Abbildung 13 präsentiert sich dennoch eindrucksvoll der Einfluss des CTO_{NIRA} auf die LV-Funktion bei STEMI-Patienten. Während zwischen den Gruppen SVD und $MVD - CTO_{NIRA}$ kein Unterschied im Anteil an den verschiedenen Ejektionsfraktions-Untergruppen erkennbar war, zeigte sich in der Gruppe der Patienten mit $MVD + CTO_{NIRA}$ ein signifikant höherer Anteil an Patienten mit schlechter LV-Funktion: 14 % ($n = 17$) aller STEMI-Patienten mit $MVD + CTO_{NIRA}$ hatten eine Ejektionsfraktion ≤ 30 %, während in den Gruppen SVD sowie $MVD - CTO_{NIRA}$ lediglich 5 % ($n = 16$) bzw. 6 % ($n = 38$) eine Ejektionsfraktion ≤ 30 % aufwiesen (p -Wert $MVD - CTO_{NIRA}$ vs. $MVD + CTO_{NIRA}$: 0,009).

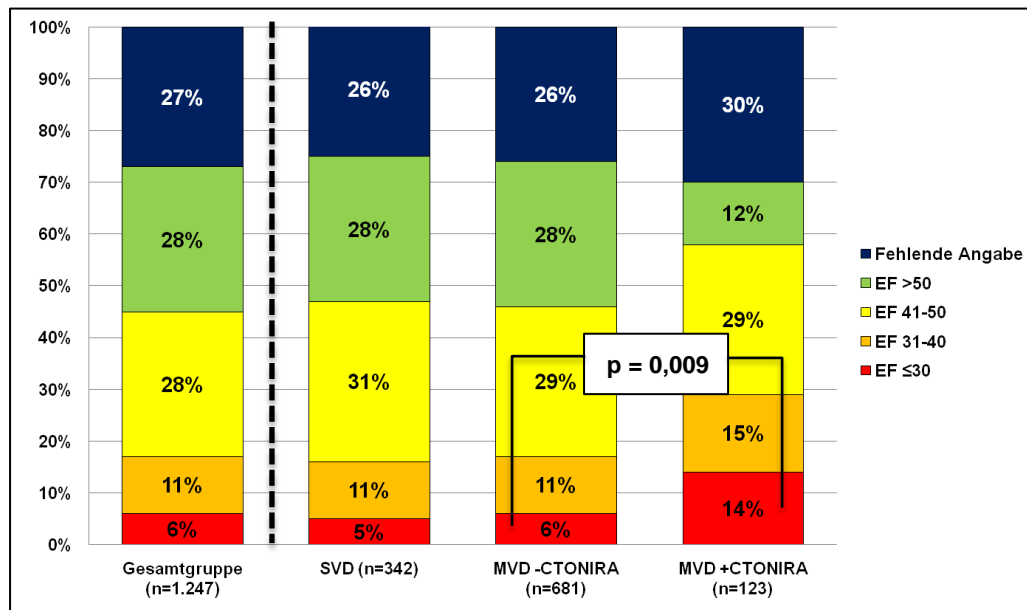


Abbildung 13: Anteil der LV-Ejektionsfraktionsbereiche in der Gesamtgruppe und bei Ein- und Mehrgefäß-KHK mit und ohne CTO_{NIRA}

4.2.5 Risikoprofil und Komplikationen

Zur präprozeduralen Risikoabschätzung wurde im Rahmen der Patientenaufnahme der TIMI Risk Score bestimmt. Dieser betrug im Mittelwert in der Gesamtgruppe der STEMI-Patienten $4,14 \pm 2,49$. Dabei stieg der Score mit zunehmender Gefäßerkrankung an (SVD $3,75 \pm 2,38$; MVD -CTO_{NIRA} $4,23 \pm 2,49$; MVD +CTO_{NIRA} $4,91 \pm 2,56$). Es bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten der Gruppen MVD -CTO_{NIRA} und +CTO_{NIRA} ($p = 0,009$). Über die Hälfte der Patienten mit MVD +CTO_{NIRA} (54 %, $n = 66$) wies einen TIMI Risk Score ≥ 5 auf (SVD: 33 %; MVD -CTO_{NIRA}: 42 %; Abbildung 14).

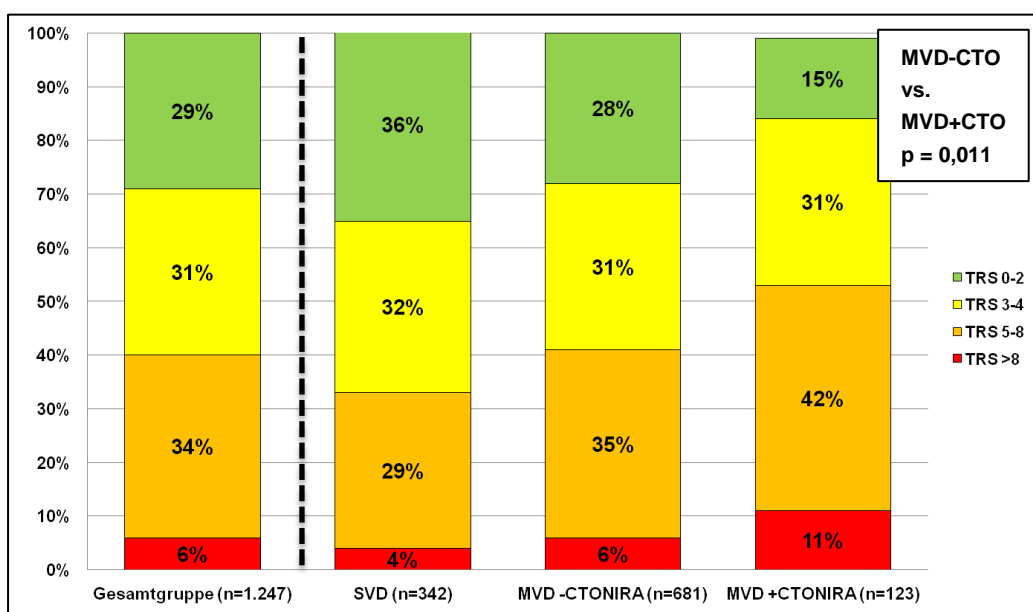


Abbildung 14: Anteil TIMI Risk Score-Gruppen in der Gesamtgruppe und bei Ein- und Mehrgefäß-KHK mit und ohne CTO_{NIRA}

Zur weiteren Risikostratifikation wurden die Patienten anhand der Killip-Klassifikation in unterschiedliche Risikogruppen eingeteilt. Abbildung 15 stellt den Anteil der einzelnen Killip-Klassen in den verschiedenen Gruppen dar. Auch hier zeigt sich die immense Bedeutung eines chronischen Verschlusses. Zwischen den Patientengruppen SVD und MVD -CTO_{NIRA} war kein Unterschied in den Killip-Klassen-Anteilen zu erkennen, annähernd drei von vier Patienten erreichten das Krankenhaus ohne die Zeichen einer Herzinsuffizienz (Killip I) und lediglich 14 % (SVD) bzw. 15 % (MVD -CTO_{NIRA}) der Patienten wurden im kardiogenen Schock eingeliefert. Dagegen zeigte sich in der Gruppe der STEMI-Patienten mit MVD +CTO_{NIRA} ein eindeutig anderes Bild: Nur 50 % der Patienten mit MVD +CTO_{NIRA} wurden ohne Herzinsuffizienzzeichen aufgenommen und jeder dritte Patient aus dieser Gruppe erreichte die UMG im kardiogenen Schock. Die Unterschiede beim Anteil an Patienten im kardiogenen Schock zwischen den Gruppen MVD -CTO_{NIRA} und +CTO_{NIRA} waren hierbei hoch signifikant (15 % vs. 33 %; $p < 0,001$). Bei weiterer Analyse in der Gruppe MVD +CTO_{NIRA} wurde zudem ersichtlich, dass Patienten mit >1 CTO_{NIRA} mit 47 % ein besonders hohes Risiko haben, im Rahmen eines STEMI einen kardiogenen Schock zu erleiden.

Insgesamt wurden von den 1.247 Patienten der Gesamtgruppe 198 Patienten (16 %) im kardiogenen Schock ins Krankenhaus eingeliefert. Von diesen 198 STEMI-Patienten mit kardiogenem Schock hatten 41 Patienten (21 %) eine MVD +CTO_{NIRA}.

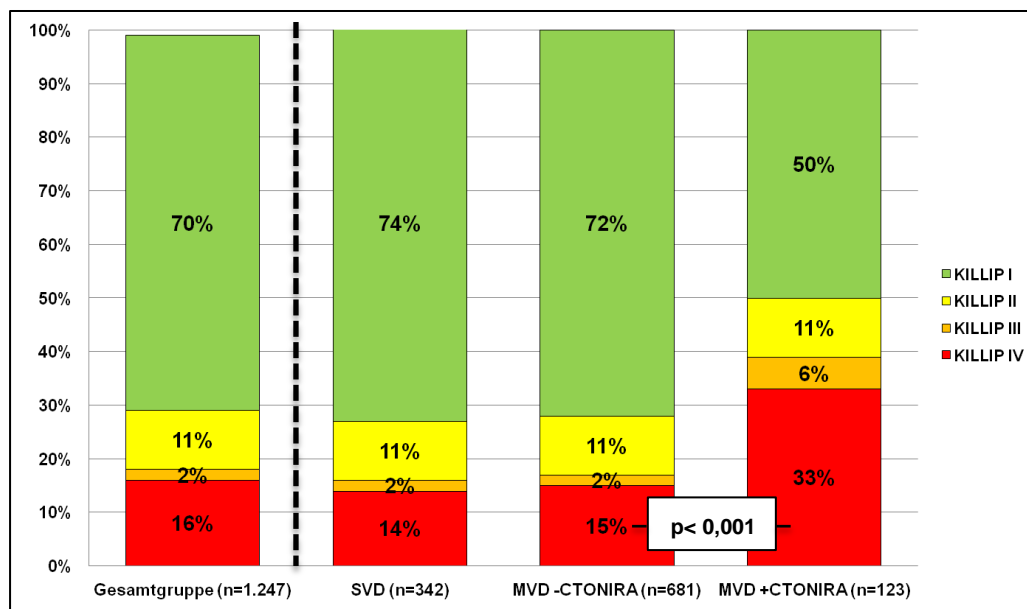


Abbildung 15: Anteil Killip-Klassifikation in der Gesamtgruppe und bei Ein- und Mehrgefäß-KHK mit und ohne CTO_{NIRA}

Ein ähnliches Bild zeigte sich auch beim Anteil der Patienten mit präklinischer Reanimation. In der Gesamtgruppe wurden 134 Patienten präklinisch mechanisch reanimiert, dies waren 11 % aller Patienten mit STEMI. Zwischen den Gruppen SVD (11 %) und

MVD -CTO_{NIRA} (10 %) war kein Unterschied auszumachen. Dagegen stellte sich in der Gruppe MVD +CTO_{NIRA} ein sprunghafter Anstieg des Anteils der Patienten mit präklinischer Reanimation auf 17 % (n = 21) dar (Abbildung 16). Auch hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen MVD -CTO_{NIRA} und MVD +CTO_{NIRA} (p = 0,021). Von den Patienten mit MVD +>1CTO_{NIRA} wurden 27 % der Patienten präklinisch reanimiert.

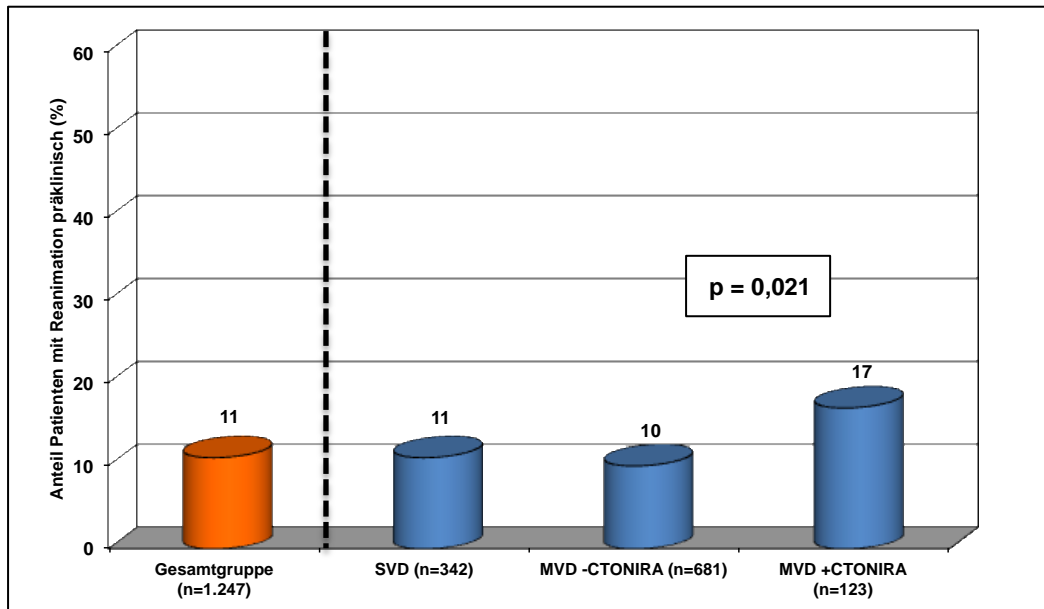


Abbildung 16: Anteil der Patienten mit präklinischer mechanischer Reanimation in der Gesamtgruppe und bei Ein- und Mehrgefäß-KHK mit und ohne CTO_{NIRA}

4.2.6 Angiographische und prozedurale Charakteristika

Im Rahmen der Koronarangiographie wurde in der Gruppe MVD -CTO_{NIRA} bei 50 % der Patienten eine 3-Gefäß-Erkrankung diagnostiziert, in der Gruppe mit MVD +CTO_{NIRA} wiesen dagegen mit 80 % signifikant mehr Patienten eine 3-Gefäß-KHK auf (p < 0,001).

Von den 1.247 STEMI-Patienten der Gesamtgruppe wurde bei 990 Patienten (79 %) eine primäre PCI durchgeführt. Bei 257 STEMI-Patienten (21 %) wurde aus den verschiedensten Gründen auf eine primäre PCI verzichtet, 39 von diesen Patienten mussten sich aufgrund des Ausmaßes der Gefäßerkrankung einer Akut-Bypass-OP unterziehen (Tabelle 5). Der Anteil der Patienten, bei denen keine primäre PCI durchgeführt wurde, war im Vergleich der einzelnen Gruppen nicht konstant. Bei Patienten mit MVD +CTO_{NIRA} erfolgte signifikant seltener eine primäre PCI als in den Vergleichsgruppen: In der Gruppe der Patienten mit SVD wurde bei 299 Patienten (87 %) eine primäre PCI durchgeführt, in der Gruppe MVD -CTO_{NIRA} erfolgte bei 596 Patienten (88 %) eine PCI, während in der Gruppe MVD +CTO_{NIRA} lediglich 95 Patienten (77 %) eine primäre PCI erhielten (p-Wert MVD -CTO_{NIRA} vs. MVD +CTO_{NIRA}: 0,003).

Tabelle 5: Gründe für nicht erfolgte primäre PCI

Grund für nicht erfolgte primäre PCI	Anzahl Patienten
Myokarditis	33
Tako-Tsubo-Kardiomyopathie	16
Akut-Bypass-OP	39
Kein Zielgefäß	76
Drahtpassage technisch nicht möglich	10
Zusätzlich Hauptstammstenose	8
Vasospasmus	3
„Andere Gründe“	67
Keine Akut-Koro (s. Kapitel 4.1.1)	5
Gesamt	257

Im Rahmen der bei 990 STEMI-Patienten durchgeführten Koronarintervention wurde bei 438 Patienten (44 %) der RIVA, bei 410 Patienten (41 %) die RCA, bei 138 Patienten (14 %) der RCX und bei vier Patienten (0,4 %) der linke Hauptstamm rekanalisiert (Abbildung 17). Beim Vergleich der Gruppen MVD -CTO_{NIRA} und +CTO_{NIRA} fiel ein signifikanter Unterschied in den Anteilen des jeweiligen rekanalisierten Gefäßes auf ($p = 0,028$). Während in der Gruppe MVD +CTO_{NIRA} bei 38 % der Patienten die RCA und bei 22 % der Patienten der RCX rekanalisiert wurde, waren dies in der Gruppe MVD -CTO_{NIRA} 45 % (RCA) bzw. 14 % (RCX).

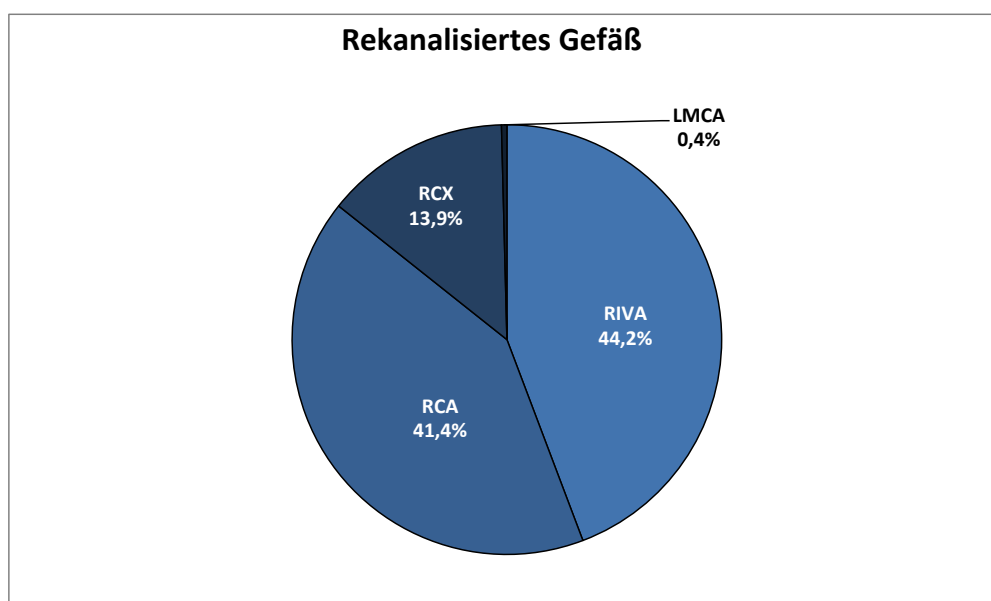


Abbildung 17: Rekanalisiertes Gefäß (Gesamtgruppe, n = 990)

Um den PCI-Behandlungserfolg zu erfassen, wurde der TIMI Grade Flow in die Gruppen „TIMI Grade Flow 0-II“ (verzögerte bzw. unvollständige/keine Perfusion über die Verschlussstelle hinaus) und „TIMI Grade Flow III“ (Vollständige und umgehende Perfusion) eingeteilt und jeweils vor und nach der primären PCI im Zielgefäß gemessen.

Vor der primären PCI lag der TIMI Grade Flow in allen drei Gruppen in annähernd allen Fällen im Bereich 0-II, wobei auch hier ein nicht signifikanter Unterschied in der Gruppe MVD +CTO_{NIRA} ersichtlich war (SVD 96 %; MVD -CTO_{NIRA} 96 %; MVD +CTO_{NIRA} 99 %; p-Wert MVD -CTO_{NIRA} vs. MVD +CTO_{NIRA}: 0,203; Abbildung 18).

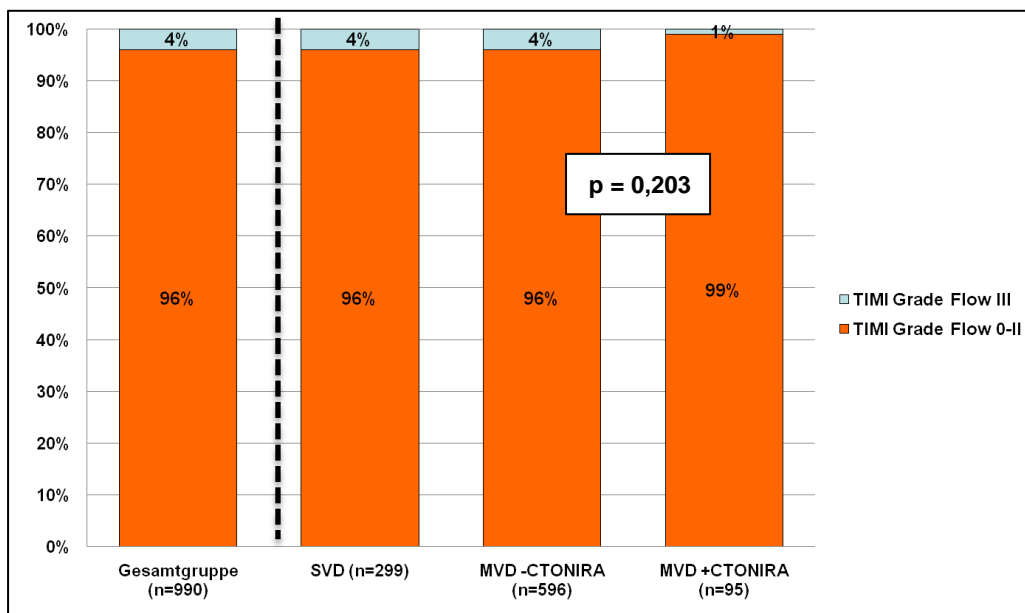


Abbildung 18: Anteil TIMI Grade Flow Vor-PCI in % in der Gesamtgruppe und bei Ein- und Mehrgefäß-KHK mit und ohne CTO_{NIRA} (Alle Patienten mit STEMI und PCI)

Mit Blick auf den TIMI Grade Flow Nach-PCI ist dabei ein weitaus stärkerer Unterschied zwischen den einzelnen Patientengruppen ersichtlich. Während ein Behandlungserfolg im Sinne eines TIMI-III-Flusses nach PCI im Zielgefäß bei 94 % aller Patienten mit MVD -CTO_{NIRA} erreicht wurde, konnte eine vollständige Eröffnung des vormals verschlossenen Zielgefäßes in der Gruppe MVD +CTO_{NIRA} lediglich bei 88 % der Patienten erreicht werden (Abbildung 19). Der Unterschied im TIMI Grade Flow Nach-PCI zwischen den Gruppen MVD -CTO_{NIRA} und MVD +CTO_{NIRA} war hierbei statistisch signifikant (94 % vs. 88 %; p-Wert: 0,038).

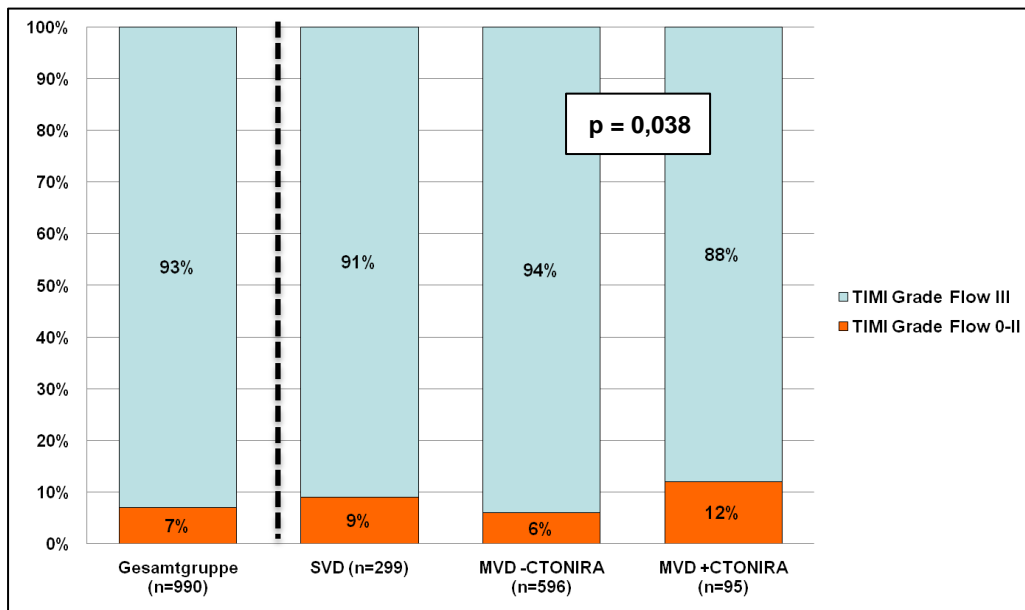


Abbildung 19: Anteil TIMI Grade Flow Nach-PCI in % in der Gesamtgruppe und bei Ein- und Mehrgefäß-KHK mit und ohne CTO_{NIRA} (Alle Patienten mit STEMI und PCI)

Die *contact-to-balloon*-Zeit betrug in der Gesamtgruppe aller Patienten mit primärer PCI (ausgenommen Patienten mit IIIH) im Median 111 Minuten. Mit 114 Minuten war die C2B-Zeit in der Gruppe MVD+CTO_{NIRA} am längsten, allerdings war hierbei kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen MVD -CTO_{NIRA} und MVD +CTO_{NIRA} festzustellen ($p = 0,53$; Abbildung 20).

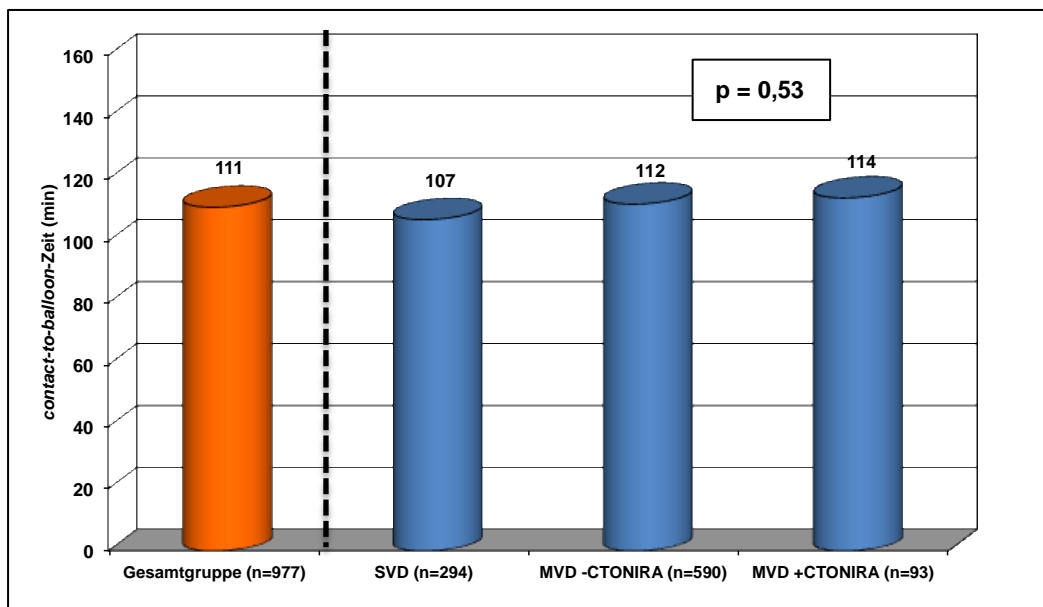


Abbildung 20: C2B-Zeiten im Median in der Gesamtgruppe und bei Ein- und Mehrgefäß-KHK mit und ohne CTO_{NIRA} (Alle Patienten mit STEMI und PCI, ohne Patienten mit IIIH)

4.2.7 Kurzzeitsterblichkeit

In der Gesamtgruppe aller STEMI-Patienten verstarben während des Krankenhausaufenthaltes 123 Patienten (9,9 %) an den Folgen des Myokardinfarktes. Von allen STEMI-Patienten ohne CTO_{NIRA} verstarben 8,0 % (90 von 1.124 Patienten) im Krankenhaus. Im Vergleich der einzelnen Sub-Gruppen nahm mit steigender Komplexität der Gefäßerkrankung die Krankenhaussterblichkeit deutlich zu (SVD 4,7 %; MVD -CTO_{NIRA} 9,8 %; MVD +CTO_{NIRA} 26,8 %, Abbildung 21). Der Unterschied in der Krankenhaussterblichkeit zwischen den Gruppen MVD -CTO_{NIRA} und MVD +CTO_{NIRA} war hierbei hoch signifikant ($p < 0,001$). Während in der Gruppe der STEMI-Patienten mit MVD +1CTO_{NIRA} 25,9 % der Patienten verstarben, hatten die STEMI-Patienten mit MVD +>1CTO_{NIRA} mit 33,3 % die höchste Krankenhaussterblichkeit aller Gruppen.

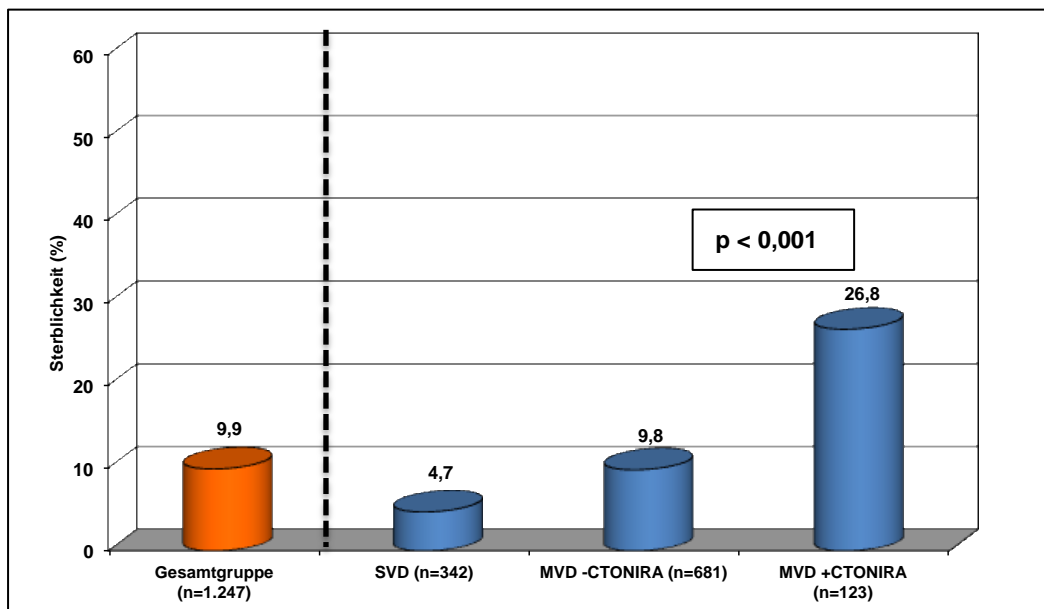


Abbildung 21: Krankenhaussterblichkeit in der Gesamtgruppe und bei Ein- und Mehrgefäß-KHK mit und ohne CTO_{NIRA}

Mit Blick auf die Sterblichkeit innerhalb von 30 Tagen präsentierte sich ebenfalls ein hoch signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) zwischen den Gruppen MVD -CTO_{NIRA} (Sterblichkeit_{30d}: 10,7 %) und MVD +CTO_{NIRA} (Sterblichkeit_{30d}: 27,6 %). Allerdings ist hier zu beachten, dass in der Gesamtgruppe bei insgesamt 115 Patienten (9,2 %) die Sterblichkeitsangaben aufgrund eines fehlenden Follow-ups nicht erfasst werden konnten.

In Abbildung 22 wird zudem die Krankenhaussterblichkeit bei STEMI-Patienten mit Schock in Abhängigkeit vom Koronargefäßstatus präsentiert. Es zeigte sich, dass unter den STEMI-Patienten im kardiogenen Schock die signifikant höchste Sterblichkeit mit 61 % in der Gruppe der Patienten mit MVD +CTO_{NIRA} zu finden war (p -Wert MVD -CTO_{NIRA} vs. MVD +CTO_{NIRA}: 0,035).

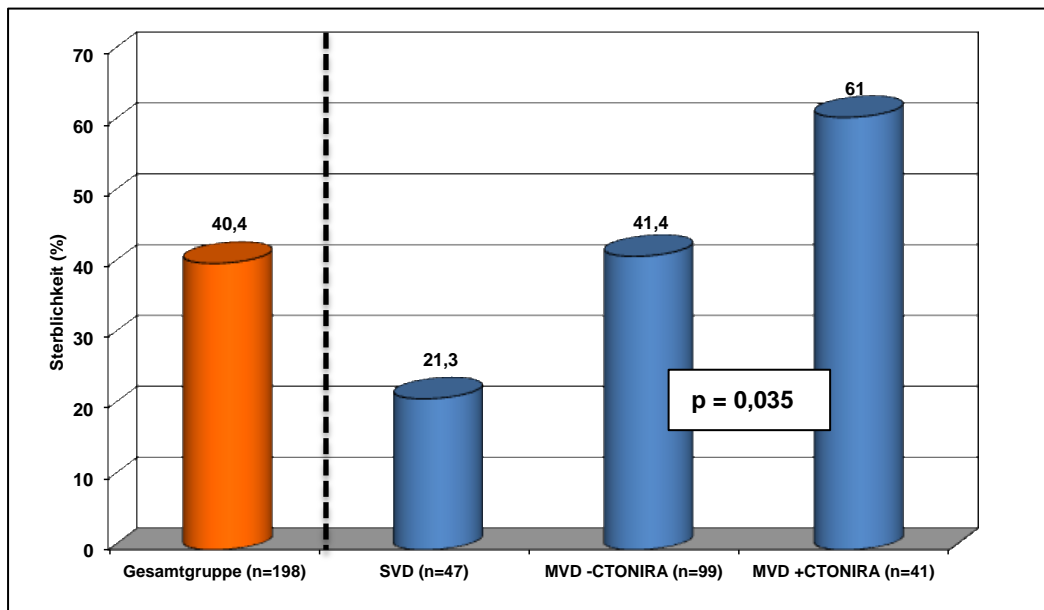


Abbildung 22: Krankenhaussterblichkeit bei Patienten mit Schock in der Gesamtgruppe und bei Ein- und Mehrgefäß-KHK mit und ohne CTO_{NIRA}

4.3 STEMI-Patienten mit CTO_{NIRA}

Wie in Abschnitt 4.1 beschrieben, konnte bei 123 von 1.247 (9,9 %) erfassten STEMI-Patienten ein zusätzlich chronischer Verschluss in einem Nicht-Infarkt-Gefäß diagnostiziert werden. Während die Basischarakteristika dieser Patienten mit CTO_{NIRA} im vorherigen Abschnitt präsentiert wurden, fokussiert der folgende Ergebnisteil vor allem auf die angiographische Lokalisation des CTO_{NIRA}, die zugrundeliegenden Versorgungstypen, die vorhandene Kollateralversorgung, sowie Hinweise auf einen bereits früher abgelaufenen Infarkt. Abschließend wird der Einfluss all dieser Faktoren auf die Patientenprognose in Form der Kurzzeitsterblichkeit präsentiert. Unter den 123 Patienten mit CTO_{NIRA} befanden sich auch 15 Patienten mit multiplen CTO_{NIRA} in unterschiedlichen Gefäßen. Da diese Patienten bei der Zuordnung des CTO-Gefäßes doppelt gezählt würden und somit eine Verfälschung der Aussagen die Folge wäre, findet im folgenden Abschnitt ausschließlich die Patientengruppe mit CTO in lediglich einem Koronargefäß Berücksichtigung.

4.3.1 CTO_{NIRA}-Lokalisation

Von den 123 Patienten mit CTO_{NIRA} konnte bei 108 Patienten ein CTO_{NIRA} in ausschließlich einem Koronargefäß nachgewiesen werden, dies waren 8,7 % aller STEMI-Patienten und 87,8 % aller Patienten mit CTO_{NIRA}. Bei 15 Patienten wurde mehr als ein von einem CTO_{NIRA} betroffenes Gefäß diagnostiziert: 13 Patienten (1 % aller STEMI-Patienten) hatten zusätzlich zum Infarktgefäß zwei weitere chronisch verschlossene epikardiale Gefäße, bei zwei Patienten (0,2 % aller STEMI-Patienten) waren sogar alle drei großen Koronararterien chronisch verschlossen (Abbildung 23).

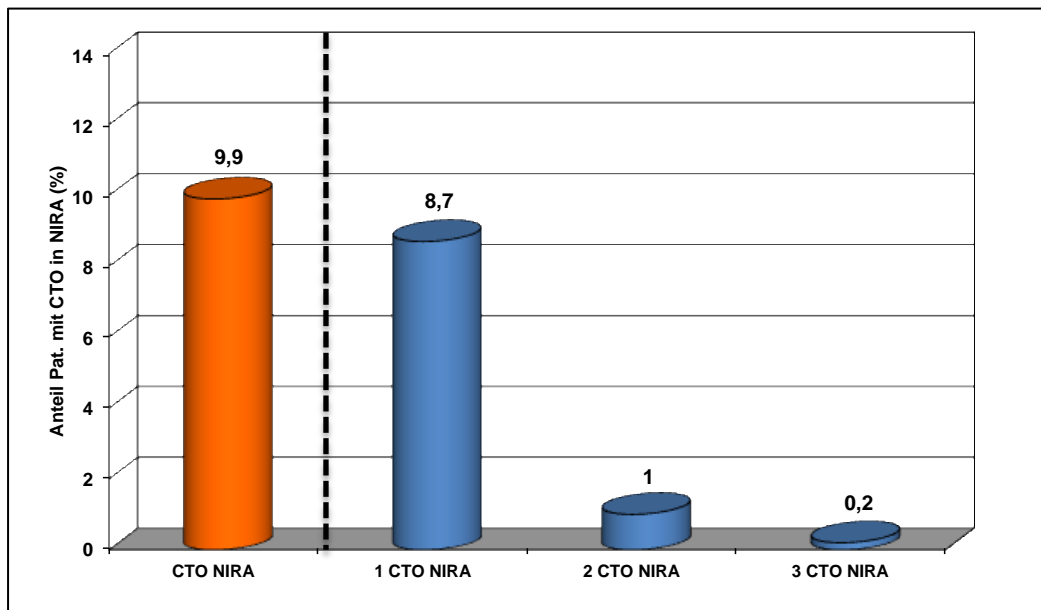


Abbildung 23: Anteil Patienten mit CTO_{NIRA} an der Gesamtgruppe (n = 1.247 Patienten mit STEMI)

Betrachtet man alle 123 Patienten mit CTO_{NIRA} fällt auf, dass bei 50 % der Patienten (n = 62) ein chronischer Verschluss in der rechten Koronararterie lokalisiert war, bei 28 % (n = 34) fand sich ein CTO_{NIRA} im RIVA und bei 36 % (n = 44) im RCX. Da in diesem Fall auch die Patienten mit >1CTO_{NIRA} berücksichtigt wurden, gibt es, wie bereits erwähnt, mehr betroffene Gefäße als Patienten. Abbildung 24 präsentiert daher selektiert die betroffenen Gefäße bei allen STEMI-Patienten mit ausschließlich einem CTO_{NIRA}-Gefäß (n = 108). Auch hier zeigte sich, dass die RCA mit 48 % (n = 52) am häufigsten von einem CTO_{NIRA} betroffen war (RIVA: 21 %, n = 23; RCX: 31 %, n = 33).

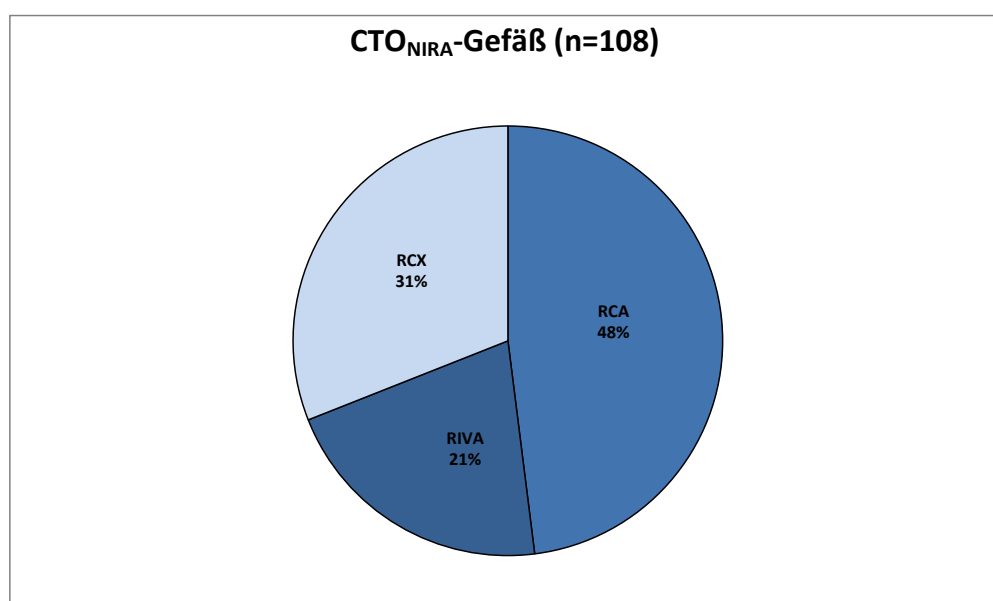


Abbildung 24: Anteil CTO_{NIRA}-Gefäß (Alle Patienten mit 1 CTO_{NIRA}, n = 108)

Die Basischarakteristika der STEMI-Patienten aufgliedert nach der CTO_{NIRA}-Lokalisation befinden sich in Tabelle 17 im Anhang (siehe Kapitel 7.4). Signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen CTO-Lokalisationen fanden sich dabei lediglich beim Patientenalter (Patienten mit CTO_{NIRA} in der RCA waren deutlich jünger), im Anteil an der Patientenaufnahme während der Rufbereitschaft (Patienten mit CTO_{NIRA} im RIVA wurden deutlich seltener während der Rufbereitschaft aufgenommen) und beim Anteil am jeweiligen Koronarversorgungstyp (siehe Kapitel 4.3.2). Die signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Infarktlokalisierung und damit einhergehend des Infarktgefäßes waren nicht aussagekräftig, da je nach Lokalisation das CTO_{NIRA}-Gefäß nicht als akutes STEMI-Gefäß infrage kommen konnte.

Zur detaillierteren Betrachtung wurden die vom CTO_{NIRA} betroffenen Gefäße in einzelne Segmente eingeteilt und demnach die Verschlusslokalisierung gesondert beurteilt (siehe Kapitel 3.5). Am häufigsten fand sich dabei insgesamt ein CTO_{NIRA} in der proximalen RCA (30 % aller CTO_{NIRA}). Weitere häufige Verschlusslokalisierungen waren daneben die mediale RCA (11 %) sowie der proximale RCX (10 %) und der proximalen RIVA (9 %).

Bei den 52 Patienten mit CTO_{NIRA} in der RCA befanden sich 96 % (n = 50) der Verschlüsse in den Koronarsegmenten 1 (62 %, n = 32), 2 (23 %, n = 12) und 3 (12 %, n = 6). Jeweils ein Patient wies einen CTO_{NIRA} in Segment 4 bzw. 16 auf (Abbildung 25).

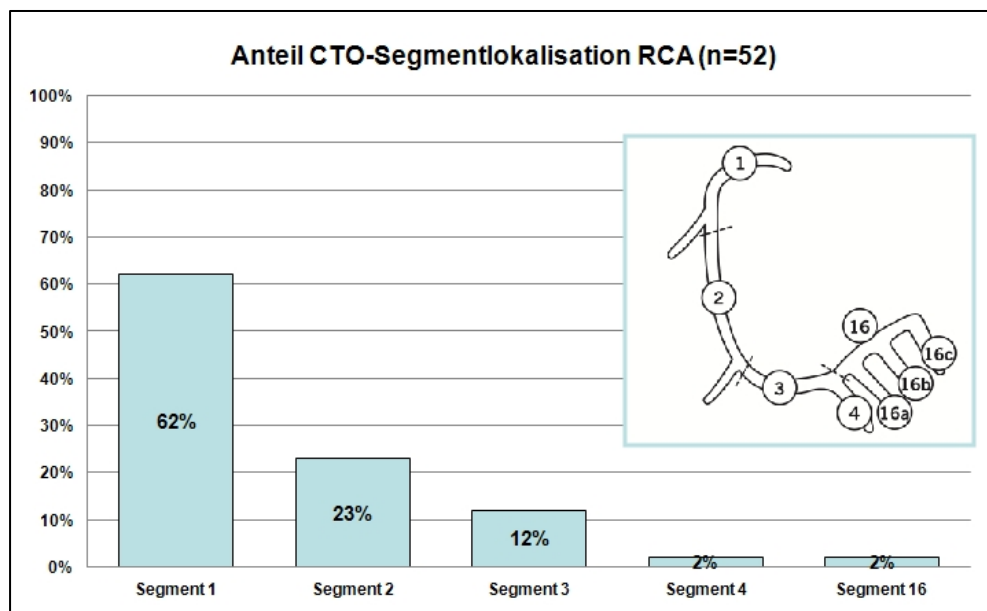


Abbildung 25: Anteil der CTO-Segmentlokalisierung in der RCA (Alle Patienten mit MVD+1CTO_{NIRA} in der RCA, n = 52)

Von den 23 Patienten, bei denen ein CTO_{NIRA} im RIVA diagnostiziert wurde, befand sich der chronische Verschluss bei 82 % (n = 19) der Patienten in Segment 6 (43 %, n = 10)

und 7 (39 %, n = 9). Bei jeweils zwei Patienten war der CTO_{NIRA} in Segment 8 bzw. 9 lokalisiert (Abbildung 26).

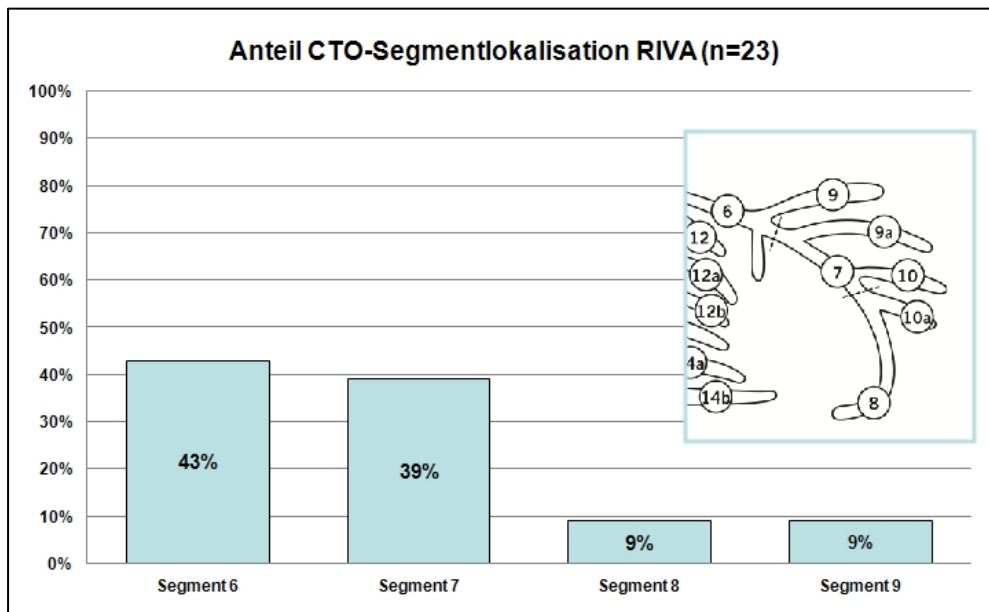


Abbildung 26: Anteil der CTO-Segmentlokalisierung im RIVA (Alle Patienten mit MVD+1CTO_{NIRA} im RIVA, n = 23)

Bei 33 Patienten mit MVD +1CTO_{NIRA} war der chronische Verschluss im RCX lokalisiert. In 94 % der Fälle lag der CTO in den Segmenten 11 (33 %, n = 11), 13 (30 %, n = 10) oder 14 (30 %, n = 10). Bei zwei Patienten (6 %) konnte ein CTO im Segment 14a nachgewiesen werden (Abbildung 27).

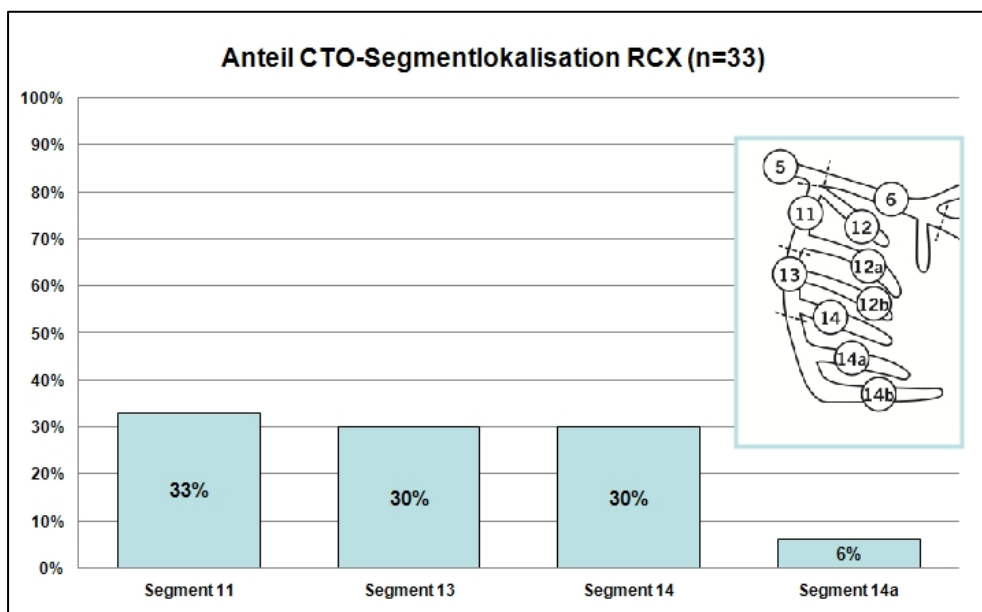


Abbildung 27: Anteil der CTO-Segmentlokalisierung im RCX (Alle Patienten mit MVD+1CTO_{NIRA} im RCX, n = 33)

Unabhängig vom betroffenen Koronargefäß befand sich in der Gruppe MVD +1CTO_{NIRA} (n = 108) annähernd jeder zweite chronische Verschluss in einem proximalen Gefäßabschnitt (Segment 1, 5, 6 oder 11; 49 %, n = 53). Mit zunehmender Distanz zum Koronarostium traten auch weniger chronische Verschlüsse auf (Abbildung 28).

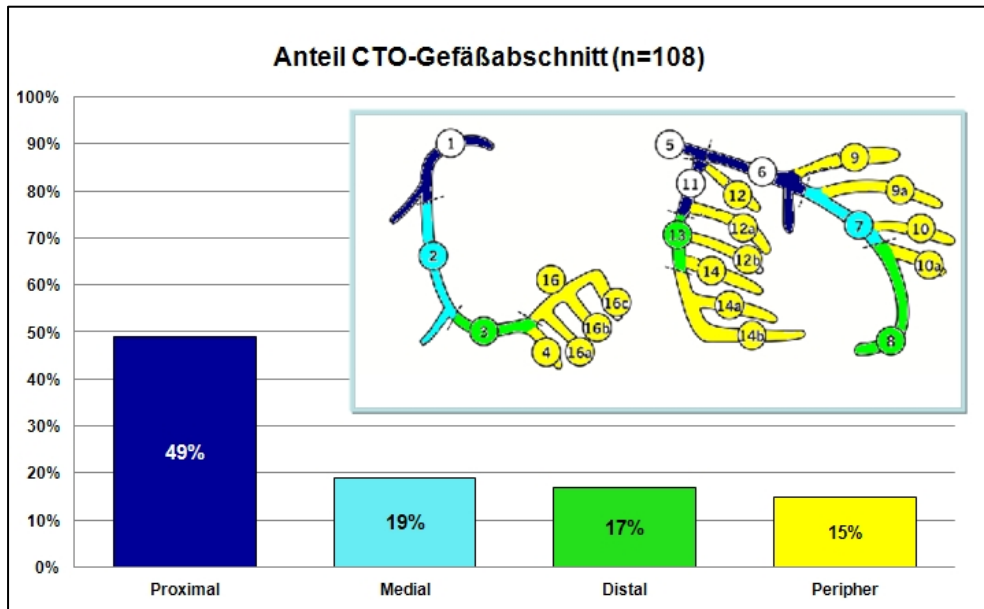


Abbildung 28: Anteil CTO_{NIRA}-Abschnitt (Alle Patienten mit 1 CTO_{NIRA}, n = 108)

4.3.2 Versorgungstyp

Ein Linksversorgungstyp konnte bei 10 % (n = 11) aller STEMI-Patienten mit ausschließlich einem CTO_{NIRA} koronarangiographisch nachgewiesen werden (Definition siehe Kapitel 3.5). Demgegenüber wurde bei 97 Patienten (90 %) die Koronarversorgung definitionsgemäß als Rechtsversorgungstyp bezeichnet (Abbildung 29).

Mit Blick auf den Koronarversorgungstyp fanden sich bezüglich des vom CTO betroffenen Gefäßes statistisch signifikante Unterschiede ($p = 0,01$). Während 19 % aller Patienten mit CTO_{NIRA} in der RCA einen Linksversorgungstyp aufwiesen, waren es bei den Patienten mit CTO_{NIRA} im RIVA lediglich 4 %. Von den 33 Patienten mit CTO_{NIRA} im RCX konnte darüber hinaus bei keinem Patienten ein Linksversorgungstyp nachgewiesen werden.

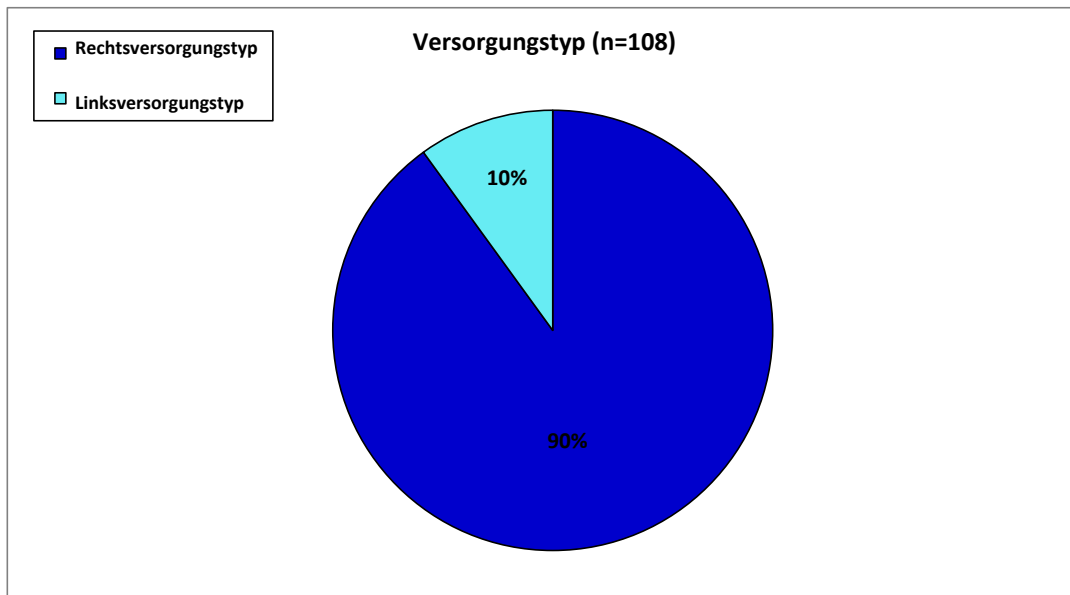


Abbildung 29: Versorgungstyp (Alle Patienten mit 1 CTO_{NIRA}, n = 108)

4.3.3 Kollateralstatus

Von den 108 Patienten mit 1 CTO_{NIRA} konnte angiographisch bei 92 Patienten (85 %) eine relevante Kollateralisierung (Definition siehe Kapitel 3.5) der Gefäßabschnitte distal des CTO festgestellt werden (Abbildung 30).

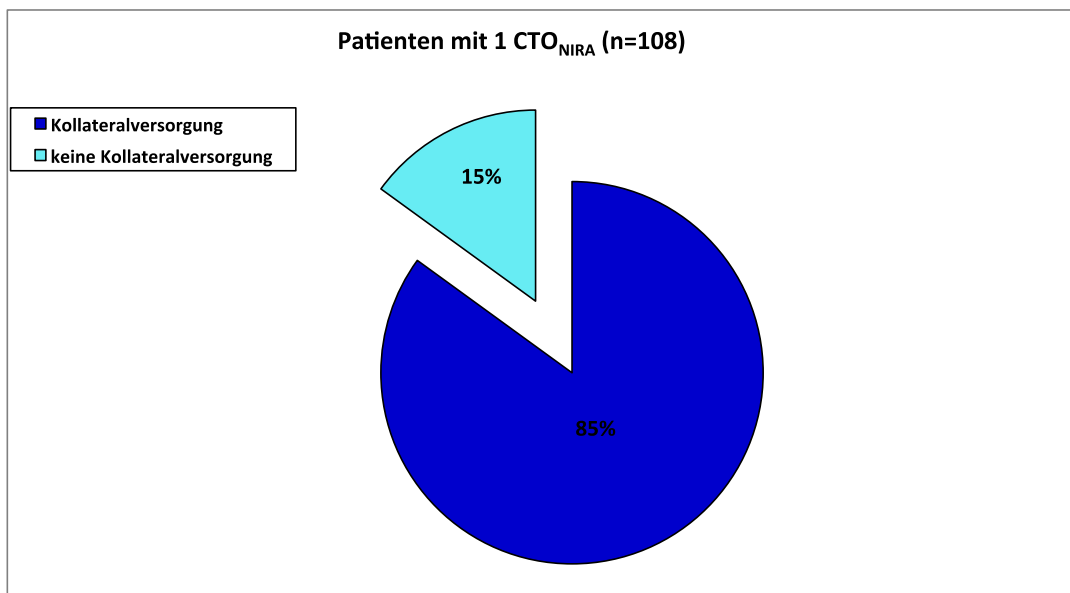


Abbildung 30: Anteil Kollateralversorgung des CTO-Gefäßes (Alle Patienten mit 1 CTO_{NIRA}, n = 108)

Dabei wurden CTOs der RCA mit 90 % am häufigsten angiographisch sichtbar kollateralisiert, demgegenüber wiesen 87 % der CTO_{NIRA} im RIVA und 76 % der CTO_{NIRA} im RCX eine sichtbare Kollateralversorgung auf. Am häufigsten bestand eine interarterielle

Kollateralverbindung zwischen dem RIVA und der chronisch verschlossenen RCA (n = 27 von 52 Patienten mit RCA-CTO_{NIRA}; 52 %; s. auch Tabelle 12, Kapitel 4.3.5.6).

Die Unterschiede hinsichtlich des Anteils an Patienten mit Kollateralversorgung zwischen den Gruppen des jeweils betroffenen CTO_{NIRA}-Gefäßes waren allerdings statistisch nicht signifikant (p-Wert: 0,174).

Von den 92 Patienten mit sichtbarer Kollateralisierung konnte bei 15 Patienten (16 %) sowohl eine Kollateralisierung über intrakoronare Brückenkollaterale als auch über interkoronare Kollaterale beschrieben werden. Während neun Patienten (10 %) ausschließlich Brückenkollaterale aufwiesen, konnten bei den restlichen 68 Patienten (74 %) ausschließlich interkoronare Kollaterale identifiziert werden (Abbildung 31).

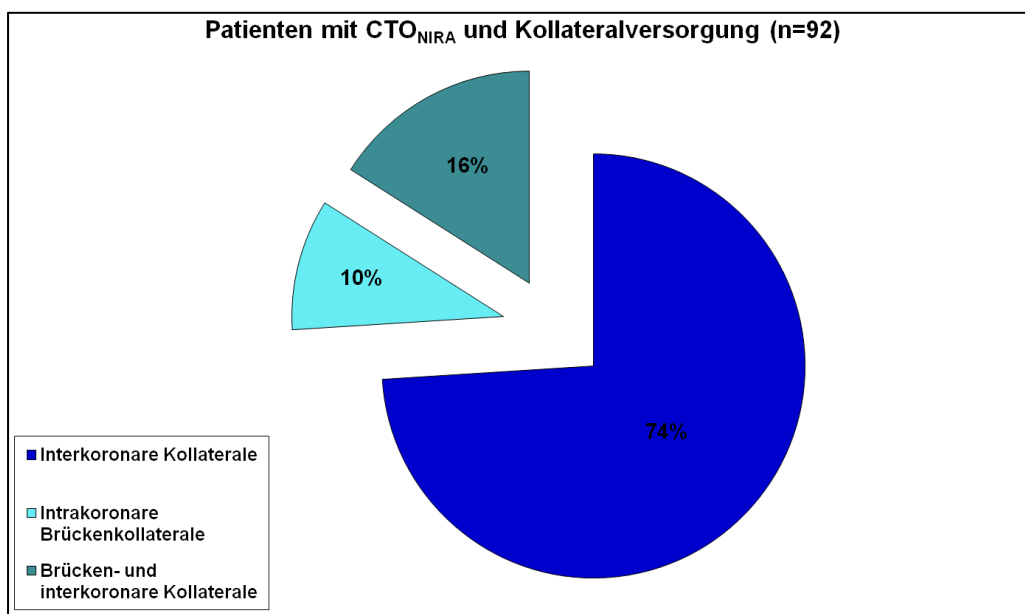


Abbildung 31: Art der Kollateralisierung (Alle Patienten mit 1 CTO_{NIRA} und Kollateralversorgung, n = 92)

Die Patienten mit interkoronaren Kollateralen wurden darüber hinaus nach dem Ursprungskoronargefäß der Kollaterale klassifiziert, um auch solche Kollaterale zu identifizieren, die ihren Ursprung direkt im vom akuten Infarkt betroffenen Gefäß haben. Da dieses akute Infarktgefäß bei einigen STEMI-Patienten mit CTO_{NIRA} und nicht erfolgter primärer PCI nicht zweifelsfrei eruiert werden konnte und zudem auch Kollaterale analysiert wurden, die sich erst nach erfolgreicher PCI darstellten, wurden für die folgenden Untersuchungen nur STEMI-Patienten mit tatsächlich durchgeführter primärer PCI des Infarktgefäßes berücksichtigt (n = 87). Von diesen 87 STEMI-Patienten mit PCI wiesen 75 % (n = 65) eine interkoronare Kollateralisierung auf. Bei 51 % dieser Patienten (n = 33) entsprang die Kollaterale direkt aus der vom akuten STEMI betroffenen Koronararterie (IRA = *infarct-related artery*; Abbildung 32).

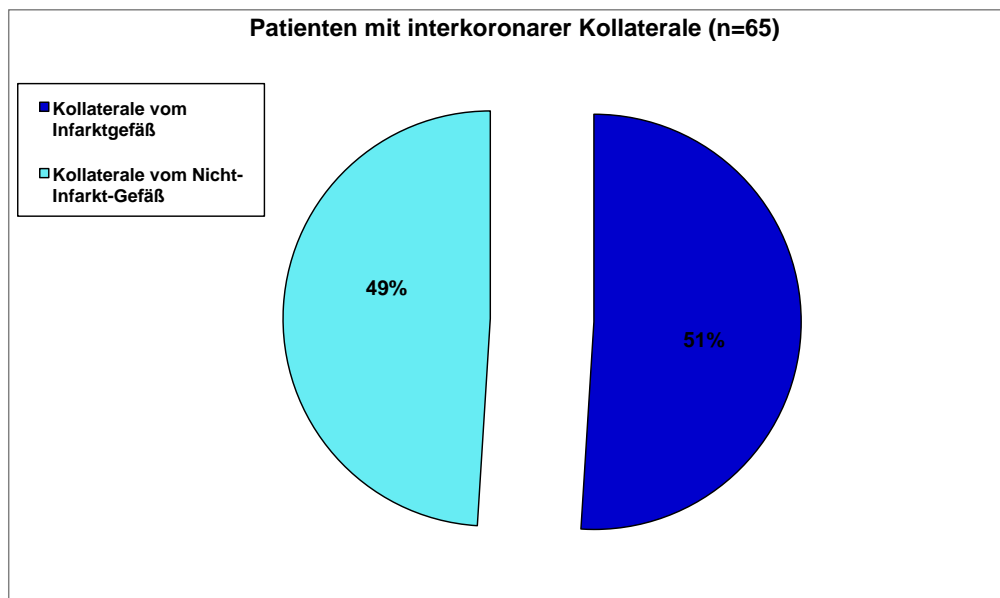


Abbildung 32: Herkunft der interkoronaren Kollaterale (Alle STEMI-Patienten mit PCI und 1 CTO_{NIRA} sowie interkoronarer Kollateralisierung, n = 65)

Bei den 33 PCI-Patienten mit Kollateralisierung des CTO über das Infarktgefäß wurde darüber hinaus die Abgangsstelle des Kollateralgefäßes in Bezug zum akuten Verschluss untersucht. Bei 18 Patienten (55 % dieser Fälle) entsprang die Kollaterale proximal des akuten Verschlusses. Die restlichen 15 Patienten (45 %) wiesen einen Kollateralursprung distal des akuten Verschlusses auf, die Kollaterale wurde somit erst nach erfolgreicher PCI mit wiederhergestelltem Koronarfluss sichtbar (Abbildung 33).

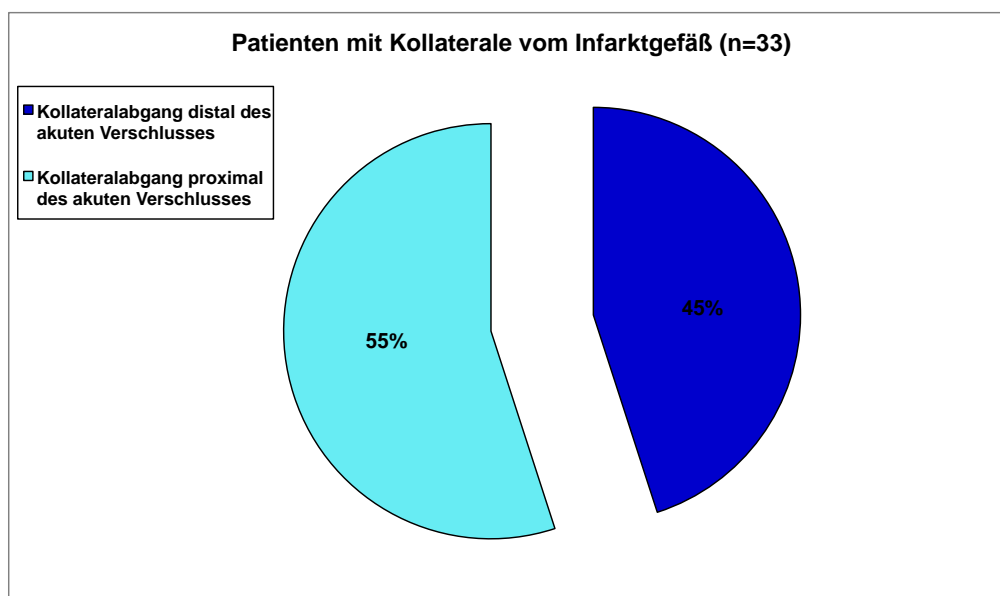


Abbildung 33: Kollateralabgang in Bezug zum akuten Verschluss (Alle STEMI-Patienten mit PCI und 1 CTO_{NIRA} sowie Kollateralversorgung über das Infarktgefäß, n = 33)

4.3.4 Hinweise auf einen früheren Myokardinfarkt

Wie in Kapitel 1.3.3 beschrieben, deutet die Studienlage darauf hin, dass ein Großteil der chronischen Koronargefäßverschlüsse aus akuten Infarkten hervorgeht. Diesbezüglich wurden alle Patienten mit CTO_{NIRA} auf die Zeichen eines abgelaufenen Infarktes hin untersucht. Von Bedeutung waren hierbei vor allem pathologische Q-Zacken im EKG (siehe Kapitel 3.6) sowie anamnestisch ein Infarkt in der Vorgeschichte. Von den 108 Patienten mit ausschließlich 1 CTO_{NIRA} konnten bei 36 Patienten (33 %) pathologische Q-Zacken in dem zum CTO_{NIRA} passenden Areal nachgewiesen werden. Einen alten Infarkt in der Vorgeschichte gaben 18 Patienten (17 %) an. Zusammengenommen waren dies insgesamt 44 Patienten (41 %), die entweder eine pathologische Q-Zacke, einen Infarkt in der Vorgeschichte oder beide Eigenschaften zusammen aufwiesen. Es fällt auf, dass bei ca. 50 % der Patienten mit CTO_{NIRA} in RCA und RIVA ein Hinweis auf einen alten Infarkt zu finden war. Indes wies nur jeder fünfte STEMI-Patient mit CTO_{NIRA} im RCX einen Hinweis auf einen alten Infarkt auf (Tabelle 6).

Tabelle 6: Anteil der Patienten mit Hinweis auf einen abgelaufenen, früheren Infarkt (Alle Patienten mit 1 CTO_{NIRA}, n = 108)

	Gesamt (n = 108)	CTO _{NIRA} in RCA (n = 52)	CTO _{NIRA} in RIVA (n = 23)	CTO _{NIRA} in RCX (n = 33)	p-Wert
Pathologische Q-Zacken	36 (33 %)	20 (38 %)	12 (52 %)	4 (12 %)	0,004
Infarkt in Vorgeschichte	18 (17 %)	10 (19 %)	3 (13 %)	5 (15 %)	0,772
Q-Zacke und/oder Infarkt in Vorgeschichte	44 (41 %)	25 (48 %)	12 (52 %)	7 (21 %)	0,222

Bei 72 % der Patienten mit pathologischen Q-Zacken befand sich der CTO_{NIRA} im proximalen bzw. medialen Segment des RIVA oder der RCA. Bezüglich der Patienten mit und ohne Hinweis auf einen abgelaufenen, früheren Infarkt gab es mit Blick auf den Anteil der Patienten mit Kollateralversorgung keine Unterschiede (84 % vs. 85 %).

4.3.5 Kurzzeitsterblichkeit und Patientenrisiko

Bezugnehmend auf Kapitel 4.2.7 lag die Krankenhaussterblichkeit von STEMI-Patienten mit MVD +1CTO_{NIRA} bei 25,9 %. Die 30-Tage Sterblichkeit in dieser Patientengruppe lag bei 26,9 %. Im Folgenden werden aus diesem Kollektiv einige Untergruppen mit einem besonders hohen Sterblichkeitsrisiko präsentiert.

4.3.5.1 Kurzzeitsterblichkeit und TIMI Risk Score abhängig vom betroffenen CTO-Gefäß

Abbildung 34 präsentiert die Krankenhaussterblichkeit in Abhängigkeit vom CTO-Gefäß. Es wird deutlich, dass die Krankenhaussterblichkeit bei STEMI-Patienten mit einem CTO_{NIRA} in der RCA mit 30,8 % (n = 16) am höchsten war. Dabei ließ sich hinsichtlich der Krankenhaussterblichkeit zwischen dem RIVA (21,7 %, n = 5) und dem RCX (21,2 %, n = 7) kein Unterschied feststellen. Nach 30-Tagen blieb die Sterblichkeit in den Gruppen mit CTO_{NIRA} im RIVA mit 21,7 % und im RCX mit 21,2 % unverändert. Von den Patienten mit CTO_{NIRA} in der RCA verstarb innerhalb von 30-Tagen ein weiterer Patient, die 30-Tage Sterblichkeit lag in dieser Gruppe bei 32,7 %. Allerdings sind die Sterblichkeitsunterschiede, mutmaßlich aufgrund der zu geringen Patientenzahlen in den Untergruppen, statistisch nicht signifikant ($p = 0,541$).

Trotz niedrigster Sterblichkeit wiesen Patienten mit einem CTO_{NIRA} im RCX im Durchschnitt mit 4,97 Punkten den höchsten TIMI Risk Score auf, dieser betrug bei Patienten mit CTO_{NIRA} in der RCA 4,90 Punkte und bei Patienten mit CTO_{NIRA} im RIVA 4,61 Punkte.

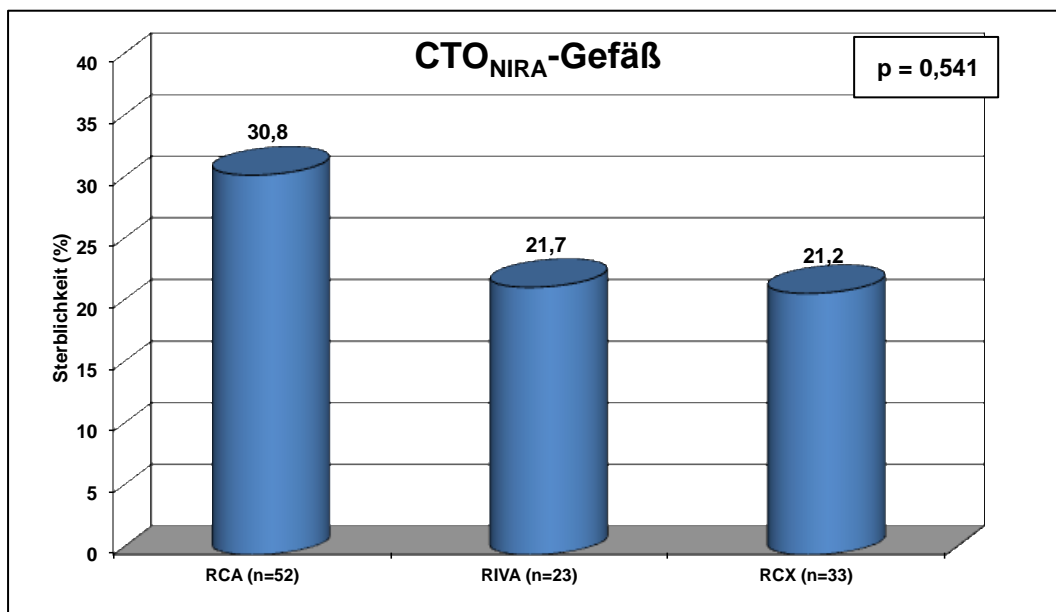


Abbildung 34: Krankenhaussterblichkeit (%) in Abhängigkeit vom CTO-Gefäß

Abbildung 15 (Kapitel 4.2.5) zeigt, dass Patienten mit MVD +CTO_{NIRA} ein deutlich erhöhtes Schockrisiko aufwiesen. In der Gruppe der Patienten mit MVD+1CTO_{NIRA} erlitten 31 % einen kardiogenen Schock. Dieses Risiko verteilte sich jedoch nicht gleichmäßig über die betroffenen Koronargefäße. So fällt beim Betrachten dieser Patienten auf, dass ein CTO_{NIRA} in der RCA mit einem deutlich höheren, aber statistisch nicht signifikanten ($p = 0,771$), Risiko für einen kardiogenen Schock einherging (35 %, n = 18) als ein CTO_{NIRA} in RIVA (30 %, n = 7) bzw. RCX (27 %, n = 9; Abbildung 35).

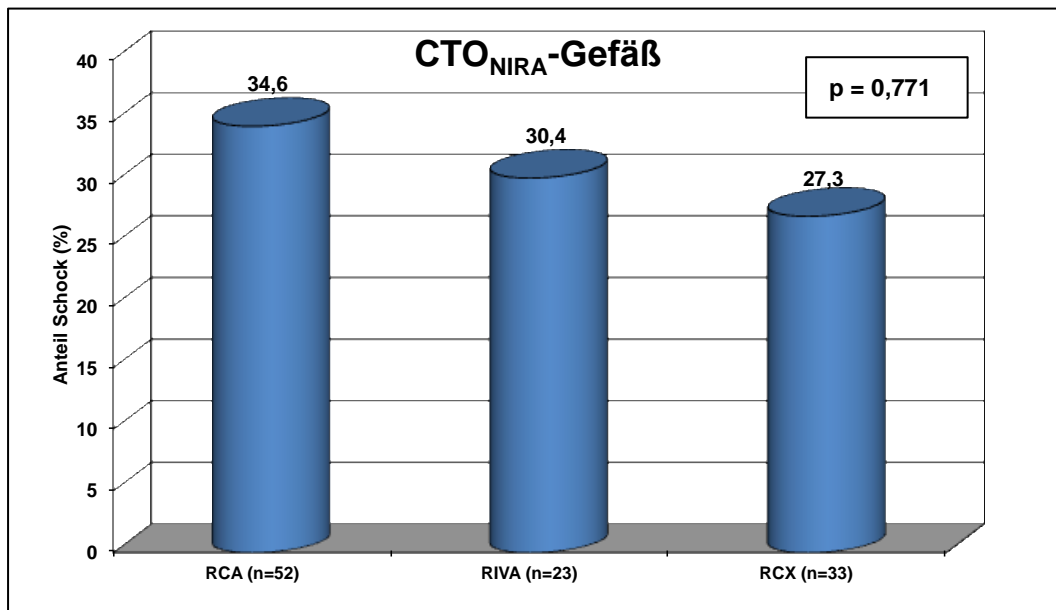


Abbildung 35: Anteil der Patienten mit Schock (%) in Abhängigkeit vom CTO-Gefäß

Zudem wiesen diese Patienten mit CTO_{NIRA} in der RCA im Falle eines kardiogenen Schocks im Vergleich zu den anderen Koronargefäßen eine deutlich, aber ebenfalls nicht signifikant erhöhte Krankenhaussterblichkeit (66,7 %, n = 12) auf (Abbildung 36).

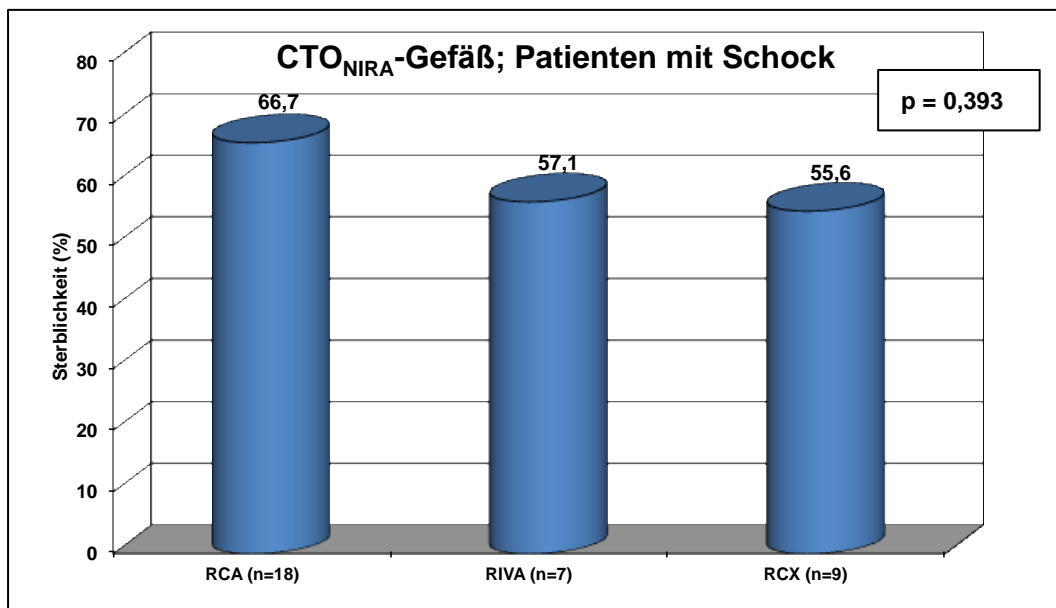


Abbildung 36: Krankenhaussterblichkeit (%) in Abhängigkeit vom CTO-Gefäß bei Patienten mit Schock und 1 CTO_{NIRA} (n = 34)

4.3.5.2 Kurzzeitsterblichkeit abhängig vom akut betroffenen STEMI-Gefäß

In Abbildung 37 wird die Krankenhaussterblichkeit bei STEMI-Patienten mit 1CTO_{NIRA} mit Blick auf das vom akuten Infarkt betroffene Koronargefäß (*culprit lesion*) dargestellt. Zu Beachten ist hierbei allerdings, dass das akute Infarktgefäß nur bei Patienten mit erfolgter primärer PCI zweifelsfrei identifiziert werden konnte, sodass im Folgenden bei

Betrachtung des akuten Infarktgefäßes nur die STEMI-Patienten mit $1CTO_{NIRA}$ und durchgeführter primärer PCI berücksichtigt wurden ($n = 87$). Unter den Patienten mit nicht erfolgter primärer PCI (Gründe dafür u. a.: kein Zielgefäß, Akut-Bypass-OP) befanden sich einige STEMI-Patienten, bei denen zwar die Lokalisation des chronischen Verschlusses exakt bestimmt werden konnte, aufgrund der Schwere der Gefäßerkrankung war es hier allerdings nicht immer möglich, das akute Infarktgefäß eindeutig zuzuordnen.

Mit Blick auf dieses Patientenkollektiv konnte gezeigt werden, dass bei Vorliegen eines CTO_{NIRA} vor allem akute Infarkte des RIVA sowie des RCX mit einer deutlich erhöhten Krankenhaussterblichkeit einhergingen (28,6 % bzw. 26,3 %). Mit 100 % war dabei die Sterblichkeit bei Patienten mit akutem Verschluss des linken Hauptstammes und zusätzlichem CTO_{NIRA} am höchsten. Allerdings befanden sich in dieser Gruppe lediglich zwei Patienten, womit die Aussagekraft dieses Ergebnisses begrenzt ist.

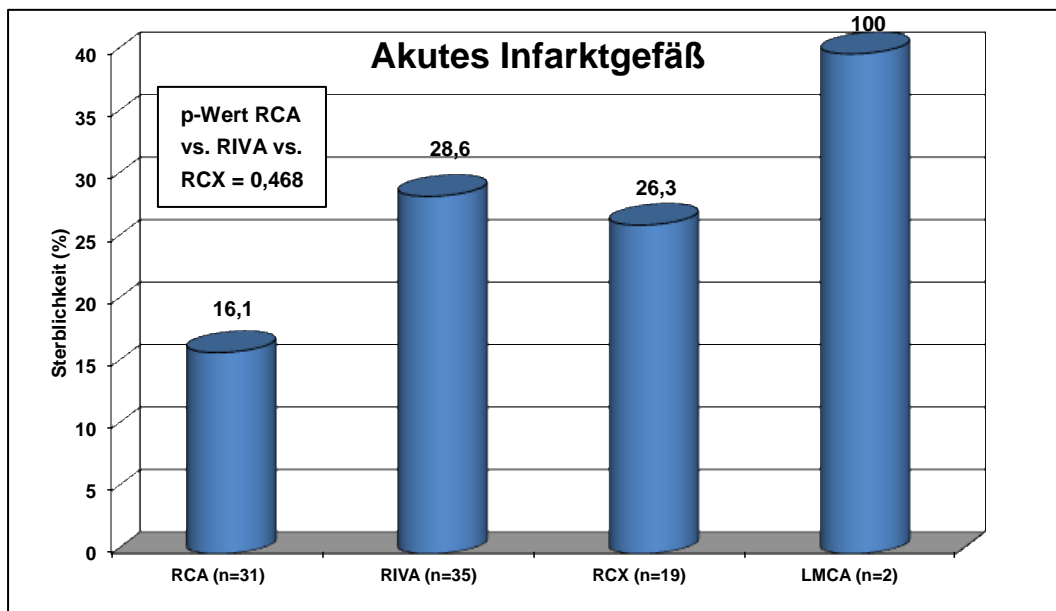


Abbildung 37: Krankenhaussterblichkeit (%) in Abhängigkeit vom akuten Infarktgefäß (*culprit lesion*) bei STEMI-Patienten mit PCI und $1CTO_{NIRA}$ ($n = 87$)

4.3.5.3 Kurzzeitsterblichkeit unter Berücksichtigung von CTO_{NIRA} - und STEMI-Gefäßlokalisierung

Die folgenden Tabellen präsentieren die Beziehung zwischen dem CTO_{NIRA} -Gefäß und dem akuten Infarktgefäß bei STEMI-Patienten mit PCI. Um den kompletten Koronarstatus jedes Patienten zu berücksichtigen, wurden Patienten mit Rechts- bzw. Linksversorgungstyp gesondert analysiert.

In Tabelle 7 wurden daher nur STEMI-Patienten mit PCI und Rechtsversorgungstyp sowie ausschließlich einem CTO_{NIRA} berücksichtigt ($n = 78$). Auch in dieser Kohorte wiesen Patienten mit CTO_{NIRA} in der RCA mit 32 % (10/31 Patienten) eine besonders hohe

Sterblichkeit innerhalb von 30 Tagen auf. In dieser Gruppe der Patienten mit Rechtsversorgungstyp und CTO_{NIRA} der RCA hatten vor allem Patienten mit einem akuten Verschluss des RIVA eine schlechte Prognose, hier verstarben 33 % der Patienten innerhalb von 30 Tagen. Weitere Hochrisikopatienten in der Gruppe der STEMI-Patienten mit Rechtsversorgungstyp waren solche mit einem CTO_{NIRA} des RCX in Kombination mit einem STEMI des RIVA (Kurzzeitsterblichkeit: 33 %) sowie Patienten mit einem CTO_{NIRA} der RCA in Kombination mit einem STEMI des RCX (Kurzzeitsterblichkeit: 22 %). Bei zwei Patienten wurde ein Akutverschluss des linken Hauptstamms (LMCA) als Infarktgefäß diagnostiziert, diese beiden Patienten verstarben noch im Krankenhaus.

Beim Betrachten dieser Ergebnisse wird vor allem auch die besondere Bedeutung eines akuten RIVA-Infarktes deutlich. In der vorliegenden Gruppe wiesen Patienten mit akutem STEMI des RIVA und zusätzlichem CTO_{NIRA} (in RCX oder RCA) mit 33 % (11 von 33 Pat.) ebenfalls eine extrem hohe 30-Tage-Sterblichkeit auf. Akute Verschlüsse des RCX bzw. der RCA zeigten dagegen in dieser speziellen Kohorte der Patienten mit Rechtsversorgungstyp mit einer Sterblichkeit von 17 % (2/12 Patienten) bzw. 16 % (5/31 Patienten) eine vergleichsweise gute Prognose.

Tabelle 7: Zusammenhang zwischen CTO - und Infarktgefäß mit Blick auf das Patientenoutcome (STEMI-Patienten mit $1CTO_{NIRA}$, Rechtsversorgungstyp und PCI $n = 78$)

CTO-Gefäß	RIVA (n = 20)			RCX (n = 27)		RCA (n = 31)		
	RCA	RCX	LMCA	RIVA	RCA	RIVA	RCX	LMCA
Anzahl	16	3	1	12	15	21	9	1
Shock	2 (13 %)	1 (33 %)	1 (100 %)	3 (25 %)	6 (40 %)	8 (38 %)	3 (33 %)	1 (100 %)
Tod KHS	3 (19 %)	0	1 (100 %)	4 (33 %)	2 (13 %)	6 (29 %)	2 (22 %)	1 (100 %)
Tod 30-Tage	3 (19 %)	0	1 (100 %)	4 (33 %)	2 (13 %)	7 (33 %)	2 (22 %)	1 (100 %)

Tabelle 8 ist aufgrund der geringen Anzahl der Patienten mit PCI und Linksversorgungstyp nur eingeschränkt zu beurteilen. Es wird aber der Einfluss eines akuten Infarktes des RCX auf die Prognose bei STEMI-Patienten mit CTO_{NIRA} und Linksversorgungstyp deutlich. Von den insgesamt sieben Patienten mit akutem RCX-Verschluss verstarben drei Patienten (42,9 %) noch im Krankenhaus.

Tabelle 8: Zusammenhang zwischen CTO - und Infarktgefäß mit Blick auf das Patientenoutcome (STEMI-Patienten mit $1CTO_{NIRA}$, Linksversorgungstyp und PCI $n = 9$)

CTO _{NIRA} -Gefäß	RIVA (n= 1)		RCX (n = 0)		RCA (n = 8)	
	RCA	RCX	RIVA	RCA	RIVA	RCX
Anzahl	0	1 (100 %)	-	-	2 (25 %)	6 (75 %)
Shock	-	1 (100 %)	-	-	1 (50 %)	1 (17 %)
Tod KHS	-	1 (100 %)	-	-	0	2 (33 %)
Tod 30-Tage	-	1 (100 %)	-	-	0	2 (33 %)

4.3.5.4 Kurzzeitsterblichkeit und TIMI Risk Score abhängig vom CTO-Gefäßabschnitt

In der Zusammenschau aller drei großen Koronargefäße stellte sich heraus, dass die höchste Krankenhaussterblichkeit bei STEMI-Patienten mit einem chronischen Verschluss in den proximalen Gefäßabschnitten zu finden war (Abbildung 38). Von den 53 Patienten mit CTO_{NIRA} proximal verstarben 32,1 % (n = 17). In den übrigen Gefäßabschnitten (medial, distal und peripher) zusammengefasst lag die Sterblichkeit bei 20 % (n = 11/55; p = 0,152).

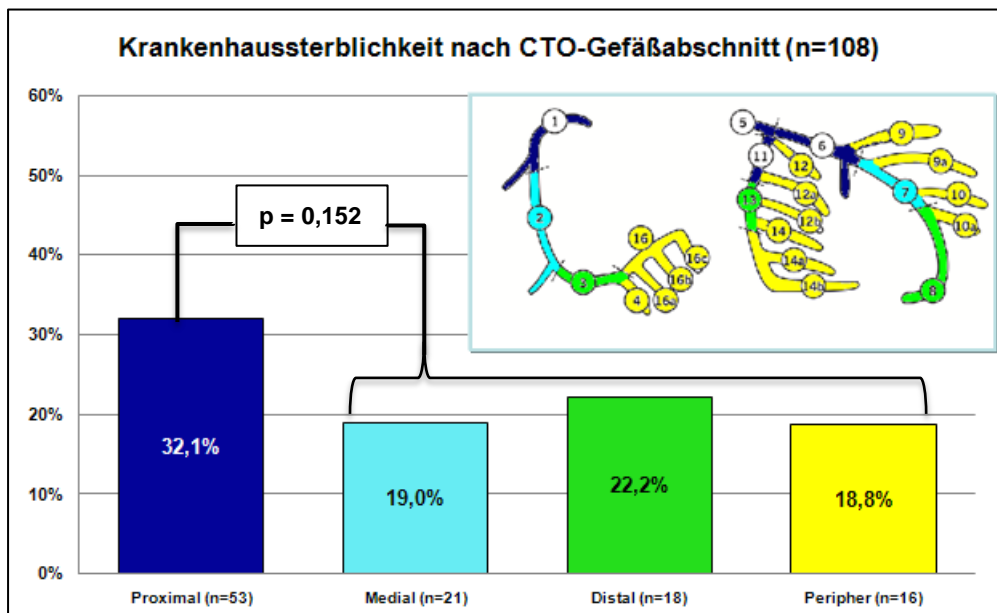


Abbildung 38: Krankenhaussterblichkeit (%) in Abhängigkeit vom CTO-Gefäßabschnitt

Darüber hinaus wurde auch in diesen Untergruppen der TIMI Risk Score bestimmt. Das höchste Risikoprofil nach dem TIMI Risk Score hatten demnach Patienten mit einem CTO_{NIRA} in einem medialen Gefäßabschnitt (TRS: 5,43 Punkte), gefolgt von der Gruppe CTO_{NIRA} in einem peripheren Abschnitt (TRS: 5,13 Punkte) sowie der Gruppe CTO_{NIRA} im proximalen Abschnitt (TRS: 4,64 Punkte) und der Gruppe CTO_{NIRA} im distalen Abschnitt (TRS: 4,61 Punkte).

Des Weiteren war auch der Anteil der Patienten im kardiogenen Schock in der Gruppe mit CTO_{NIRA} in einem proximalen Abschnitt mit 40 % vs. 24 % in den übrigen Abschnitten am höchsten (p-Wert: 0,074; Abbildung 39). Die LVEF war zudem bei STEMI-Patienten mit proximalem CTO_{NIRA} mit durchschnittlich 41,4 % tendenziell geringer als in den übrigen Abschnitten zusammengefasst mit durchschnittlich 42,9 %.

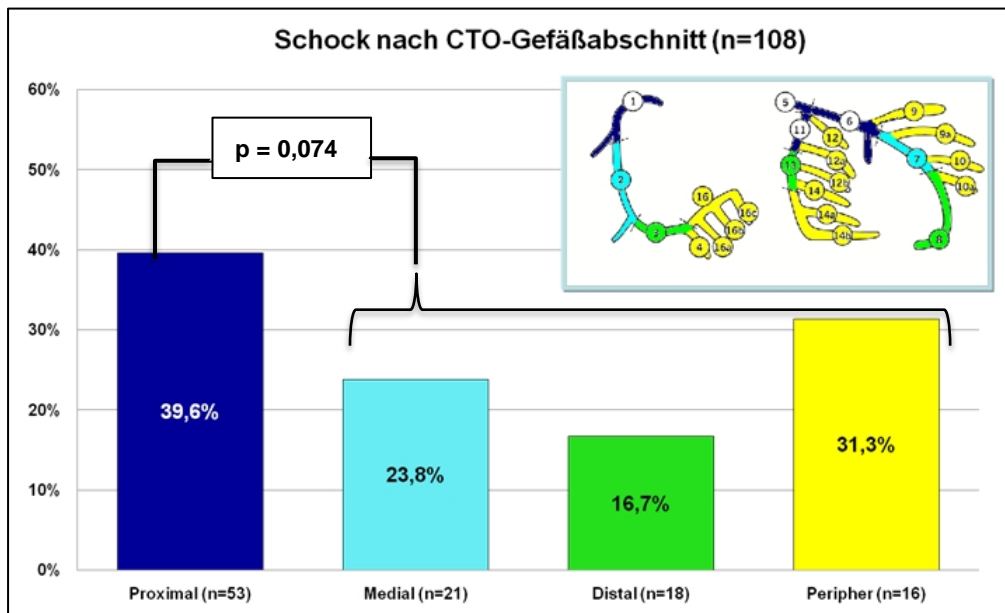


Abbildung 39: Anteil der Patienten mit Schock (%) in Abhängigkeit vom CTO-Gefäßabschnitt

4.3.5.5 Kurzzeitsterblichkeit abhängig von der CTO-Segmentlokalisierung und dem Koronarversorgungstyp

In den folgenden Abbildungen wird jeweils der Einfluss der Segmentlokalisierung des CTO_{NIRA} in den einzelnen Koronargefäßen (siehe Kapitel 3.5: Abbildung 1) auf die Krankenhaussterblichkeit dargestellt. Dabei wurde in den Diagrammen eine Unterteilung in Rechts- und Linksversorgungstyp unternommen, um die Bedeutung des Koronarversorgungstyps für die Prognose dieser Patienten zu berücksichtigen.

Insgesamt befand sich bei 52 Patienten mit MVD +1CTO_{NIRA} ein chronischer Verschluss in der RCA (siehe Kapitel 4.3.1: Abbildung 24 und 25), 42 von diesen Patienten (81 %) hatten einen Rechtsversorgungstyp und zehn Patienten (19 %) wiesen einen Linksversorgungstyp auf. Von den 42 Patienten mit CTO_{NIRA} der RCA und Rechtsversorgungstyp verstarben im Krankenhaus 14 Patienten (33,3 %). In der Gruppe der Patienten mit CTO_{NIRA} der RCA und Linksversorgungstyp lag die Krankenhaussterblichkeit bei 20 % (n = 2). Abbildung 40 präsentiert darüber hinaus die Krankenhaussterblichkeit in Abhängigkeit von der jeweiligen CTO-Segmentlokalisierung in der RCA. Hier konnte bei Patienten mit einem CTO_{NIRA} im proximalen RCA-Segment 1 bei Rechtsversorgungstyp eine außerordentlich hohe Krankenhaussterblichkeit ausgemacht werden. Von den 26 Patienten in dieser Gruppe verstarben im Krankenhaus elf Patienten (42,3 %), die 30-Tage Sterblichkeit lag bei 46,2 % (n = 12 Patienten). Von den sechs Patienten mit Linksversorgungstyp und CTO_{NIRA} in Segment 1 der RCA verstarb ein Patient (16,7 %).

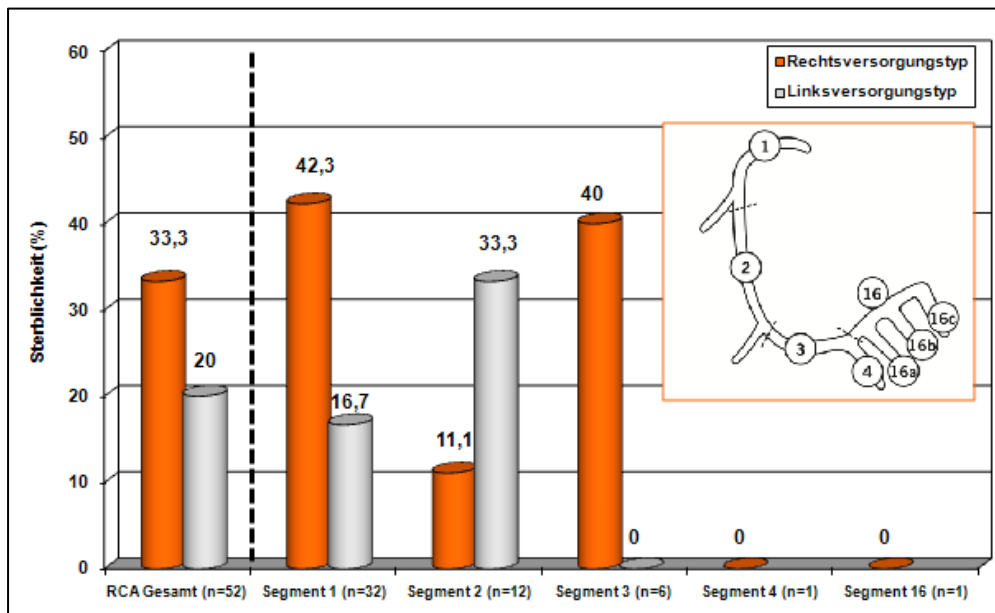


Abbildung 40: Krankenhaussterblichkeit (%) nach CTO-Gefäßsegmenten in der RCA in Abhängigkeit vom Versorgungstyp

STEMI-Patienten mit einem CTO_{NIRA} in Segment 1 der RCA bei Rechtsversorgungstyp scheinen eine besondere Risikogruppe zu bilden. Im Vergleich zu allen anderen STEMI-Patienten mit CTO_{NIRA} zusammengefasst ($n = 82$) war der Unterschied sowohl in der Krankenhaussterblichkeit (42,3 % vs. 20,7 %) als auch in der 30-Tage-Sterblichkeit (46,2 % vs. 20,7 %) statistisch signifikant (p -Wert Tod_{KHS} : 0,029; p -Wert Tod_{30d} : 0,011). Zudem ergab sich zwischen diesen beiden Gruppen im Durchschnittsalter (60,9 Jahre vs. 67,9 Jahre; $p = 0,009$) sowie in der Lokalisation des Akut-Infarktgefäßes ($p = 0,005$) ein statistisch signifikanter Unterschied (siehe Anhang, Kapitel 7.4, Tabelle 18). Auch der Anteil an Patienten im kardiogenen Schock lag in der Gruppe der STEMI-Patienten mit CTO_{NIRA} in Segment 1 der RCA und Rechtsversorgungstyp deutlich, aber statistisch nicht signifikant, höher als in der Vergleichsgruppe (46 % vs. 27 %; $p = 0,06$). Der TIMI Risk Score war dagegen in der Gruppe der Patienten mit CTO_{NIRA} in Segment 1 der RCA und Rechtsversorgungstyp mit 4,69 Punkten niedriger als in der Gruppe aller anderen CTO_{NIRA} -Patienten mit 4,91 Punkten.

In einer zunächst univariaten Analyse wurden im Rahmen eines Vortests die STEMI-Patienten mit CTO_{NIRA} in die Gruppen mit und ohne Tod im Krankenhaus eingeteilt. Unter den verstorbenen Patienten befanden sich dabei signifikant häufiger Patienten mit der CTO-Lokalisation „RCA-Segment 1 bei Rechtsversorgungstyp“ als unter den nicht verstorbenen Patienten (39 % vs. 19 %; $p = 0,029$). Zudem konnten weitere relevante Unterschiede (hier p -Wert $< 0,1$) zwischen den Gruppen mit und ohne Tod im Krankenhaus bei folgenden Merkmalen ermittelt werden: Hinterwandinfarkt, Patientenalter, positive Familienanamnese, Anteil Raucher/in, Z. n. PCI, bekannte Nieren-

insuffizienz, kardiogener Schock, 3-Gefäß-KHK und Kollateralversorgung. All diese Variablen wurden in ein multivariates Logit-Modell (logistische Regression) zur Identifizierung potentiell unabhängiger Prädiktoren der Krankenhaussterblichkeit bei STEMI-Patienten mit CTO_{NIRA} eingespeist (zuzüglich bekannter, aber hier nicht signifikanter Prädiktoren wie das Geschlecht sowie ein Vorderwandinfarkt im EKG). Zudem wurde der Versorgungstyp in dieser Analyse berücksichtigt, da definitionsbedingt in der Gruppe mit CTO-Lokalisation „RCA-Segment 1 bei Rechtsversorgungstyp“ kein Patient mit Linksversorgungstyp vorkommt. Gegebenenfalls hatte dies aber einen besonderen Einfluss auf die Prognose. Tabelle 9 präsentiert das endgültige Modell dieser multivariaten Analyse. Hier konnte gezeigt werden, dass in der vorliegenden Untersuchung unter Berücksichtigung der genannten relevanten Variablen bei STEMI-Patienten mit CTO_{NIRA} ein chronischer Verschluss in Segment 1 der RCA bei Rechtsversorgungstyp ein unabhängiger Prädiktor der Krankenhaussterblichkeit war (OR 6,01; 95 % CI: 1,08 - 33,53; p = 0,041).

Tabelle 9: Krankenhaussterblichkeit und unabhängige Prädiktoren bei STEMI-Patienten mit 1CTO_{NIRA} (n = 108); Multivariates Logit-Modell nach Vortest

Prädiktor	Univariate Analyse (Vortest)				Multivariate Analyse		
		Tod KHS ja (n=28)	Tod KHS nein (n=80)	p-Wert	Odds Ratio	95% CI	p-Wert
EKG (Infarktlokalisierung)	VWI	14 (50%)	33 (41%)	0,422	1,35	0,2 - 9,02	0,755
	HWI	7 (25%)	37 (46%)	0,049	0,56	0,07 - 4,26	0,578
	LWI	5 (18%)	8 (10%)	0,271			
	LSB	2 (7%)	2 (3%)	0,263			
Frauen		5 (18%)	15 (19%)	0,917	0,31	0,05 - 2,0	0,218
Männer		23 (82%)	65 (81%)				
Alter ± Standardabweichung	Mittelwert	70,2 ± 9,22	64,9 ± 12,4	0,041	1,06	0,98 - 1,14	0,136
BMI (Kg/m ²)	Mittelwert	27,8 ± 3,43	27,8 ± 3,62	0,983			
Arterielle Hypertonie		19 (68%)	46 (58%)	0,335			
Diabetes mellitus		12 (43%)	24 (30%)	0,214			
Frühere Angina Pectoris		7 (25%)	22 (28%)	0,797			
Hyperlipidämie		8 (29%)	25 (31%)	0,791			
Positive Familienanamnese		1 (4%)	16 (20%)	0,04	0,82	0,06 - 12,0	0,883
Raucher/in		5 (18%)	38 (48%)	0,006	0,19	0,03 - 1,18	0,075
Anamnestisch Myokardinfarkt		6 (21%)	12 (15%)	0,432			
Anamnestisch Apoplex		4 (14%)	8 (10%)	0,535			
Vorherige PCI		7 (25%)	7 (9%)	0,028	10,59	1,34 - 83,87	0,025
Bekannte Niereninsuffizienz		7 (25%)	7 (9%)	0,028	2	0,27 - 14,67	0,497
Präklinische Reanimation		7 (25%)	10 (13%)	0,118			
Kardiogener Schock		21 (75%)	13 (16%)	< 0,001	35,92	7,03 - 183,43	< 0,001
Angiographische Befunde:							
3-Gefäß-KHK (inkl. Hauptstammstenose)		26 (93%)	61 (76%)	0,056	2,66	0,27 - 26,69	0,404
CTO in Segment 1 der RCA bei Rechtsversorgungstyp		11 (39%)	15 (19%)	0,029	6,01	1,08 - 33,53	0,041
Versorgungstyp	Rechts	25 (89%)	72 (90%)	0,914	4,93	0,39 - 61,83	0,216
	Links	3 (11%)	8 (10%)				
Kollateralen		21 (75%)	71 (89%)	0,078	0,43	0,05 - 3,6	0,44
PCI durchgeführt		22 (79%)	65 (81%)	0,758			

Dieses Ergebnis konnte in einer rückwärtsgerichteten schrittweisen Berechnung des Logit-Modells (*backward stepwise*) unter Berücksichtigung weiterer Variablen (siehe Anhang, Kapitel 7.4, Tabelle 19) bestätigt werden. Im endgültigen Modell waren dabei lediglich die Variablen Alter, Schock, Raucher/in und Z. n. PCI sowie ein CTO_{NIRA} in Segment 1 der

RCA bei Rechtsversorgungstyp (OR 5,08; 95 % CI: 1,15 - 22,54; $p = 0,032$) signifikante Prädiktoren der Krankenhaussterblichkeit in der Gesamtgruppe aller STEMI-Patienten mit CTO_{NIRA} (Tabelle 10).

Tabelle 10: Unabhängige Prädiktoren der Krankenhaussterblichkeit bei STEMI-Patienten mit 1 CTO_{NIRA} ($n = 108$); Multivariates Logit-Modell nach *backward stepwise*-Methode

Prädiktor	Multivariat <i>backward stepwise</i>		
	Odds Ratio	95 % CI	p-Wert
Alter	1,07	1,0 - 1,15	0,045
Raucher/in	0,21	0,05 - 0,94	0,042
Vorherige PCI	9,93	1,63 - 60,43	0,013
Kardiogener Schock	33,15	7,5 - 146,41	< 0,001
CTO RCA Segment 1 mit Rechtsversorgung	5,08	1,15 - 22,54	0,032

Tabelle 11 zeigt darüber hinaus die Prognose der Patienten mit CTO_{NIRA} in Segment 1 der RCA bei Rechtsversorgungstyp aufgeteilt nach dem jeweiligen akuten Infarktgefäß. Es ist zu beachten, dass in dieser Tabelle lediglich die Patienten mit erfolgter primärer PCI berücksichtigt wurden, dabei konnte kein signifikanter Unterschied zwischen dem RIVA und dem RCX als akutes Infarktgefäß festgestellt werden.

Tabelle 11: Zusammenhang zwischen CTO- und Infarktgefäß mit Blick auf das Patientenoutcome (STEMI-Patienten mit 1 CTO_{NIRA} in RCA Segment 1, Rechtsversorgungstyp und PCI; $n = 18$)

CTO _{NIRA} -Gefäß	Proximale RCA mit Rechtsversorgungstyp und PCI ($n = 18$)			
	RIVA	RCX	LMCA	p-Wert (RIVA vs. RCX)
Anzahl	11	6	1	
Shock	5 (45 %)	3 (50 %)	1 (100 %)	0,858
Tod KHS	4 (36 %)	2 (33 %)	1 (100 %)	0,901
Tod 30-Tage	5 (45 %)	2 (33 %)	1 (100 %)	0,627

In der Gruppe der Patienten mit MVD +1 CTO_{NIRA} im RIVA wurden 23 Patienten erfasst. Fast alle Patienten zeigten koronarangiographisch einen Rechtsversorgungstyp (96 %, $n = 22$), lediglich ein Patient (4 %) wies einen Linksversorgertyp auf. Dieser Patient mit Linksversorgertyp hatte einen CTO_{NIRA} in Segment 7 und verstarb im Krankenhaus. Bei den Patienten mit Rechtsversorgung und CTO_{NIRA} im RIVA lag die Krankenhaussterblichkeit bei 18,2 % ($n = 4$). Die höchste Krankenhaussterblichkeit bei CTO_{NIRA} im Versorgungsbereich des RIVA präsentierte sich bei den Patienten mit Rechts-

versorgungstyp und CTO_{NIRA} im proximalen Segment 6. Von den zehn Patienten dieser Gruppe verstarben drei (30 %; Abbildung 41).

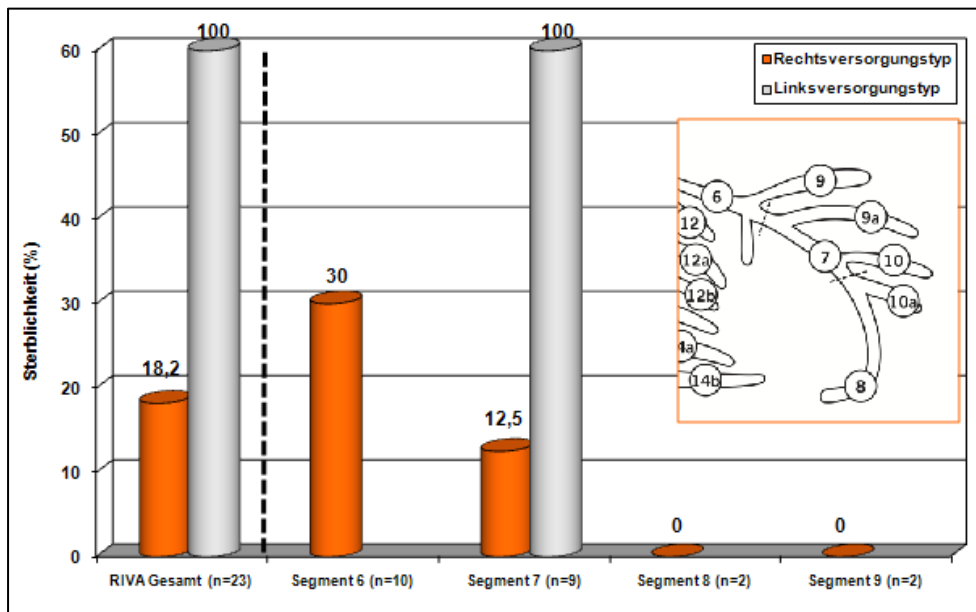


Abbildung 41: Krankenhaussterblichkeit (%) nach CTO-Gefäßsegmenten im RIVA in Abhängigkeit vom Versorgungstyp

Die Krankenhaussterblichkeit aller Patienten mit $MVD + 1CTO_{NIRA}$ im RCX ($n = 33$) betrug 21,2 % ($n = 7$). Bei allen Patienten dieser Gruppe wurde angiographisch ein Rechtsversorgungstyp diagnostiziert. Die Sterblichkeit bei Patienten mit CTO_{NIRA} in den Segmenten 11, 13 und 14 lag zwischen 18,2 % - 20,0 % und war damit relativ konstant. Segment 14a zeigt einen Ausreißer (Krankenhaussterblichkeit: 50 %), dieser hohe Wert ist aufgrund der äußerst geringen Patientenzahl ($n = 2$) nicht aussagekräftig (Abbildung 42).

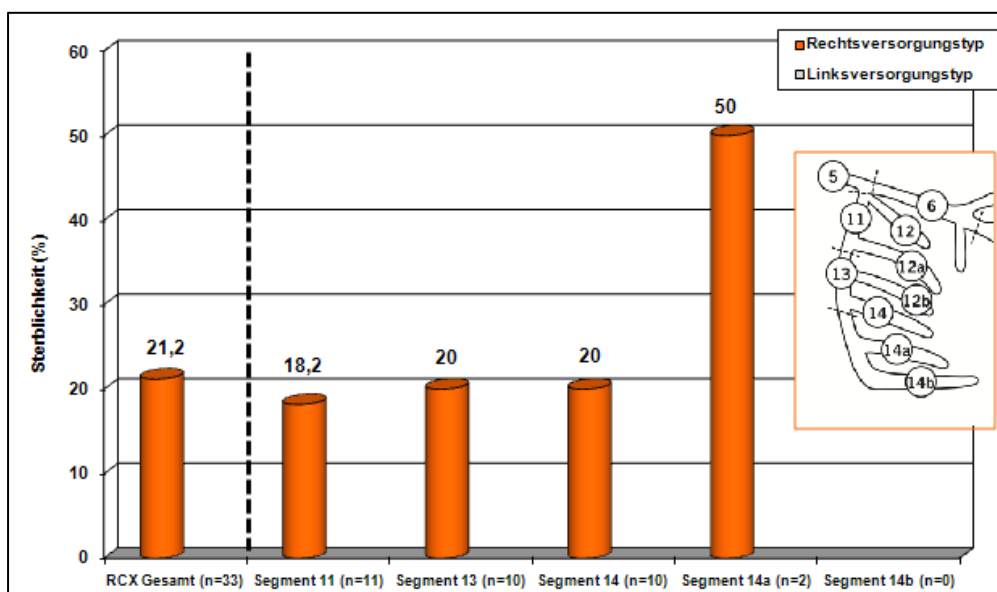


Abbildung 42: Krankenhaussterblichkeit (%) nach CTO-Gefäßsegmenten im RCX in Abhängigkeit vom Versorgungstyp

4.3.5.6 Kurzzeitsterblichkeit abhängig von der Kollateralversorgung

In Abbildung 43 wird die Krankenhaussterblichkeit aller Patienten mit MVD +1CTO_{NIRA} (n = 108) in Abhängigkeit von einer möglichen Kollateralversorgung dargestellt. In der Gruppe der Patienten mit angiographisch sichtbaren Kollateralen (n=92) verstarben mit einer Tendenz zur Signifikanz (p = 0,078) deutlich weniger Patienten intrahospital (22,8 %, n=21) als in der Gruppe ohne angiographisch sichtbare Kollateralversorgung (43,8 %, n = 7).

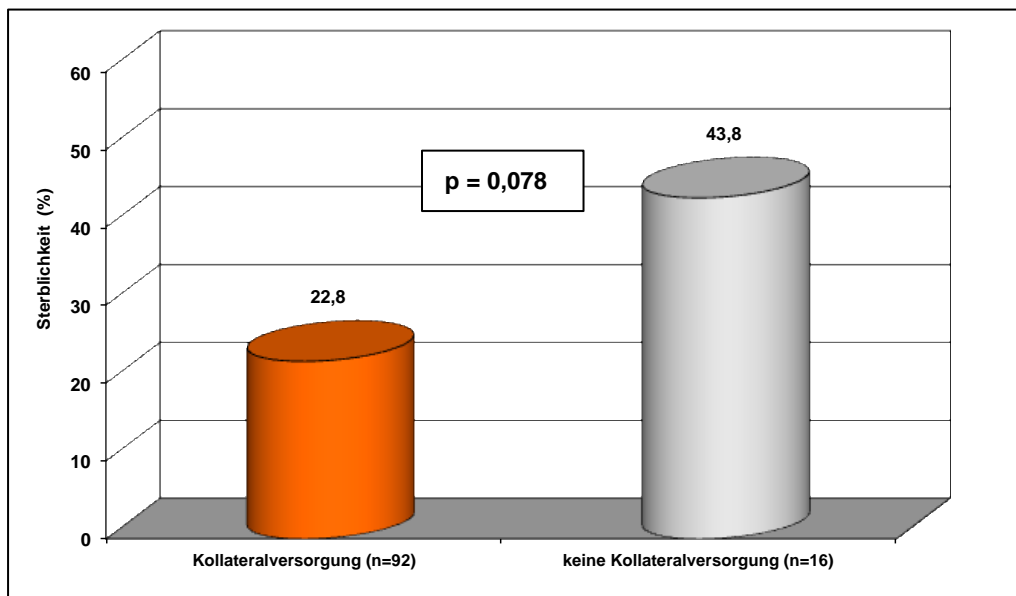


Abbildung 43: Krankenhaussterblichkeit (%) in Abhängigkeit von der Kollateralversorgung (Alle Patienten mit 1 CTO_{NIRA}, n = 108)

Wie in Kapitel 4.3.3 dargelegt, wurde die Gruppe der 65 STEMI-Patienten mit MVD +1CTO_{NIRA}, erfolgter primärer PCI und angiographisch sichtbarer interkoronarer Kollateralisierung weiter unterteilt. Hierbei zeigte sich jedoch lediglich ein minimaler, nicht signifikanter (p = 0,947), Unterschied in der Krankenhaussterblichkeit zwischen solchen Patienten, die eine Kollateralversorgung über das vom akuten Infarkt betroffene Gefäß (21,2 %; n = 33) erhielten und solchen Patienten, die eine Kollateralversorgung über ein nicht vom Infarkt betroffenes Gefäß erhielten (21,9 %; n = 32; Abbildung 44).

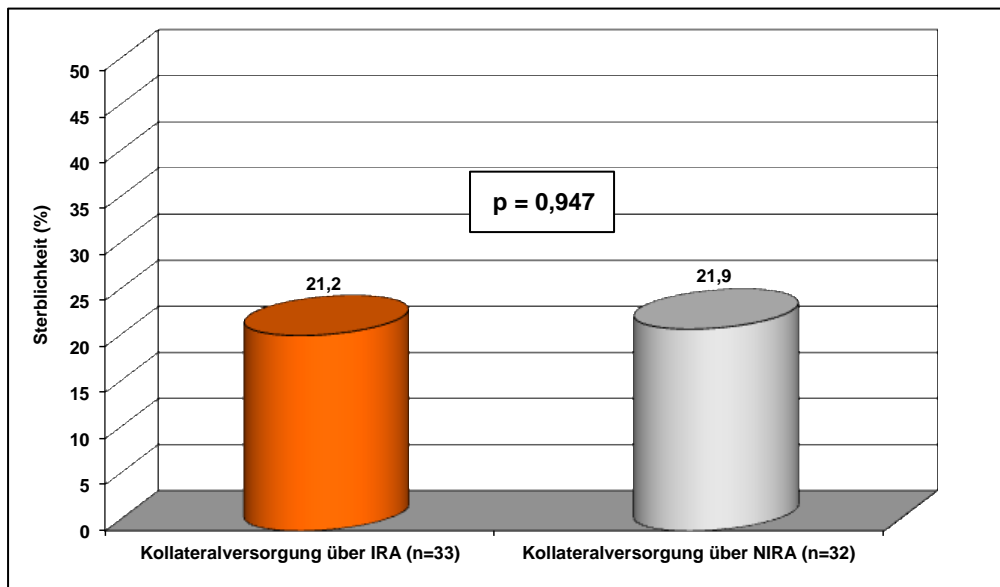


Abbildung 44: Krankenhaussterblichkeit (%) nach Herkunft der Kollaterale (Alle PCI-Patienten mit 1 CTO_{NIRA} und interkoronarer Kollateralversorgung, n = 65)

Darüber hinaus wurde die Gruppe der 33 PCI-Patienten mit angiographisch sichtbarer Kollateralversorgung des chronisch verschlossenen Areals über das vom akuten Infarkt betroffene Gefäß genauer analysiert (siehe Kapitel 4.3.3: Abbildung 33). Es zeigte sich dabei ein deutlicher Unterschied in der Krankenhaussterblichkeit zwischen der Patientengruppe mit Kollateralursprung proximal (n = 18) und der Gruppe mit Kollateralursprung distal des akuten Verschlusses (n = 15). Mit einer Krankenhaussterblichkeit von 33,3 % in der erstgenannten Gruppe (n = 6) und einer Sterblichkeit von 6,7 % in der Letzteren (n = 1) war hierbei eine statistische Tendenz zu erkennen ($p = 0,062$; Abbildung 45).

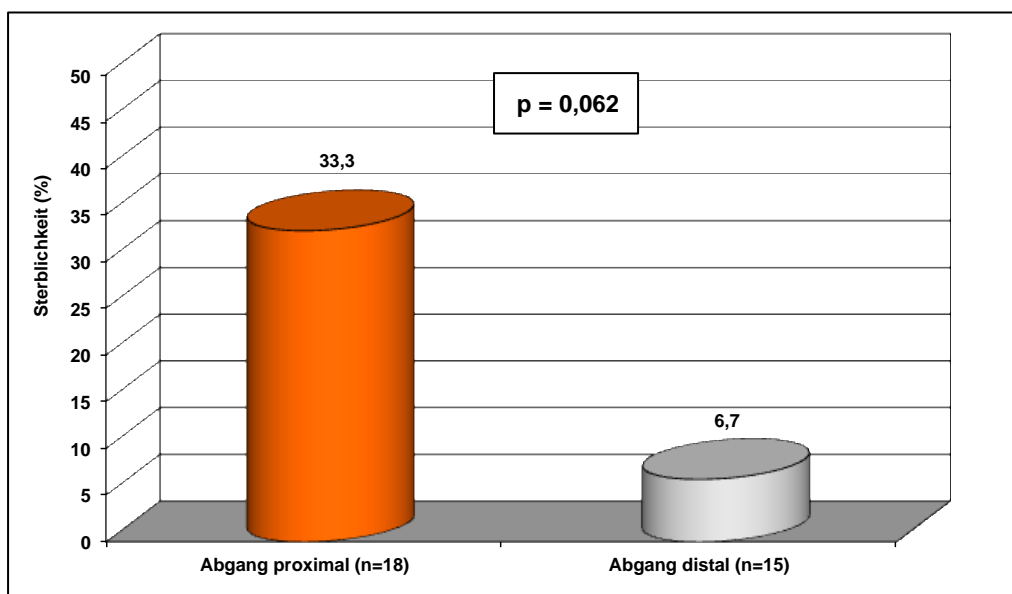


Abbildung 45: Krankenhaussterblichkeit (%) nach Ursprungsort der IRA-Kollaterale (Alle PCI-Patienten mit 1 CTO_{NIRA} und Kollateralversorgung über IRA, n = 33)

Die folgenden Tabellen 12, 13 und 14 präsentieren zudem das Patientenoutcome abhängig von der Kollateralisierung und dem Kollateralursprung in Bezug auf das jeweilige CTO_{NIRA}-Gefäß bei allen STEMI-Patienten mit 1CTO_{NIRA}. Aufgrund der relativ geringen Patientenzahlen in den restlichen Untergruppen waren hierbei vor allem die Ergebnisse der Patienten mit CTO_{NIRA} in der RCA von Bedeutung. Es zeigte sich, dass selbst bei einer vorhandenen Kollateralversorgung die Krankenhaussterblichkeit der Patienten mit CTO_{NIRA} in der RCA bei 28 % lag. Am häufigsten lag bei diesen Patienten der Kollateralursprung im RIVA (52 % aller Patienten mit CTO_{NIRA} in der RCA), von diesen Patienten verstarben 26 % im Krankenhaus.

Tabelle 12: Kollateralisierung bei STEMI-Patienten mit 1CTO_{NIRA} in der RCA (n = 52)

	Prävalenz (%)	Tod KHS (%)
Kollateralisierung	90 (n = 47)	27,7
Keine Kollateralisierung	10 (n = 5)	60
Kollateralursprung:		
- von RIVA	52 (n = 27)	25,9
- von RCX	46 (n = 24)	25,0
- über Brücken/intrakoronar	19 (n = 10)	20,0
- von IRA (Pat. mit PCI)	46 (n = 18/39)	27,8

Tabelle 13: Kollateralisierung bei STEMI-Patienten mit 1CTO_{NIRA} im RIVA (n = 23)

	Prävalenz (%)	Tod KHS (%)
Kollateralisierung	87 (n = 20)	25
Keine Kollateralisierung	13 (n = 3)	0
Kollateralursprung:		
- von RCX	26 (n = 6)	33,3
- von RCA	52 (n = 12)	16,7
- über Brücken/intrakoronar	30 (n = 7)	28,6
- von IRA (Pat. mit PCI)	52 (n = 11/21)	18,2

Tabelle 14: Kollateralisierung bei STEMI-Patienten mit 1CTO_{NIRA} im RCX (n = 33)

	Prävalenz (%)	Tod KHS (%)
Kollateralisierung	76 (n = 25)	12
Keine Kollateralisierung	24 (n = 8)	50
Kollateralursprung:		
- von RIVA	33 (n = 11)	9,1
- von RCA	39 (n = 13)	7,7
- über Brücken/intrakoronar	21 (n = 7)	14,3
- von IRA (Pat. mit PCI)	15 (n = 4/27)	0

4.3.5.7 Kurzzeitsterblichkeit bei Patienten mit und ohne Hinweis auf einen früheren Myokardinfarkt

In Kapitel 4.3.4 wurde dargestellt, dass von den 108 Patienten mit MVD +1CTO_{NIRA} 44 Patienten anamnestisch bzw. elektrokardiographisch einen Indikator für einen alten bzw. abgelaufenen Myokardinfarkt aufwiesen. Während die Krankenhaussterblichkeit bei Patienten ohne Hinweis auf einen stattgehabten Infarkt bei 21,9 % lag, verstarben von den Patienten mit Hinweis auf einen alten Infarkt 31,8 % ($p = 0,247$). Tabelle 15 demonstriert diesen deutlichen Unterschied in der Krankenhaussterblichkeit und präsentiert zudem die Ergebnisse in Bezug auf die einzelnen vom CTO betroffenen Koronargefäße.

Auffällig ist hierbei die Ausnahmestellung bei chronischen Verschlüssen der RCA. Während in den Gruppen mit CTO_{NIRA} im RCX und im RIVA die Krankenhaussterblichkeit bei Patienten mit einem Hinweis auf einen alten Infarkt deutlich höher war als bei Patienten ohne Hinweis auf einen alten Infarkt (bei CTO-Lokalisation im RIVA mit $p = 0,015$ signifikant), war in der Patientengruppe mit CTO_{NIRA} in der RCA die Krankenhaussterblichkeit bei Patienten ohne Hinweis auf einen alten Infarkt mit 37 % deutlich, aber nicht signifikant höher als bei den Patienten mit Hinweis auf einen alten Infarkt mit 24 %.

Tabelle 15: Krankenhaussterblichkeit bei Patienten mit und ohne dokumentierten früheren Infarkt (Alle Patienten mit 1 CTO_{NIRA}, $n = 108$)

CTO-Gefäß	Anzahl Patienten	Krankenhaussterblichkeit bei Pat. <u>mit</u> Hinweis auf alten Infarkt	Krankenhaussterblichkeit bei Pat. <u>ohne</u> Hinweis auf alten Infarkt	p-Wert
Gesamt	108	14/44 (31,8 %)	14/64 (21,9 %)	0,247
RCA	52	6/25 (24,0 %)	10/27 (37,0 %)	0,308
RIVA	23	5/12 (41,7 %)	0/11 (0 %)	0,015
RCX	33	3/7 (42,9 %)	4/26 (15,4 %)	0,115

5 Diskussion

Der ST-Strecken-Hebungsinfarkt ist eine akut lebensbedrohliche Ausprägung der koronaren Herzkrankheit und zählt zu den führenden Todesursachen in Deutschland (Robert Koch-Institut 2015). Die Therapie zielt auf eine schnellstmögliche Wiedereröffnung des verschlossenen Koronargefäßes ab. Dabei gilt die perkutane Koronarintervention als Therapie der Wahl (Steg et al. 2012). Im Rahmen der Akut-Koronarangiographie kann anhand des Koronarstatus der Schweregrad der KHK festgelegt werden und eine Einschätzung des Risikos vorgenommen werden. Es hat sich gezeigt, dass Patienten mit einer Mehrgefäßerkrankung ein besonders hohes Sterblichkeitsrisiko aufweisen (Sorajja et al. 2007) und neuere Untersuchungen haben ergeben, dass hierbei dem chronischen Verschluss in einem Nicht-Infarkt-Gefäß (CTO_{NIRA}) eine besondere Bedeutung für die Sterblichkeit bei Mehrgefäßerkrankung zukommt (O'Connor et al. 2015). Bei STEMI-Patienten mit CTO_{NIRA} liegen allerdings bisher nur wenige Informationen zur Bedeutung angiographischer Befunde wie der CTO-Lokalisation, des Koronarversorgungstyps sowie des Kollateralstatus vor. Der Fokus der vorliegenden Arbeit lag daher auf einer detaillierten Analyse der Bedeutung des Koronarstatus bei STEMI-Patienten mit CTO_{NIRA} . Die Untersuchung wurde an einem sehr großen Kollektiv von STEMI-Patienten durchgeführt, die prospektiv und unselektioniert im Rahmen des FITT-STEMI-QM-Projektes an der Göttinger Universitätsklinik erfasst worden waren.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung und damit auch deren Interpretation und Diskussion werden in mehrere Abschnitte gegliedert. Im ersten Diskussionsteil werden die wesentlichen Unterschiede zwischen den STEMI-Patienten mit und den STEMI-Patienten ohne CTO_{NIRA} erörtert. Der zweite Teil widmet sich ausschließlich dem Kollektiv der STEMI-Patienten mit zusätzlich chronischem Verschluss und geht detailliert auf den Koronarstatus dieser Patienten und die Auswirkungen auf die Prognose ein. Im abschließenden dritten Diskussionsteil wird dann die mögliche Bedeutung dieser Ergebnisse für die Risikobewertung bei STEMI-Patienten diskutiert.

5.1 STEMI-Patienten mit und ohne zusätzlich chronischen Verschluss

5.1.1 Gefäßerkkrankungstyp und prognostische Bedeutung

In der vorliegenden Untersuchung wurden unselektiert 1.247 Patienten mit der Erstdiagnose STEMI eingeschlossen. Der Großteil dieser Patienten konnte der Gruppe MVD -CTO_{NIRA} (55 %), gefolgt von der Gruppe SVD (27 %) und der Gruppe MVD +CTO_{NIRA} (10 %) zugeordnet werden. Bei den restlichen STEMI-Patienten wurde entweder keine relevante KHK diagnostiziert oder es konnte keine Koronarangiographie durchgeführt werden. Fast zwei Drittel aller STEMI-Patienten präsentierten sich demnach mit einer Mehrgefäßerkkrankung, jeder zehnte STEMI-Patient wies zusätzlich zum akuten Verschluss einen chronischen Verschluss in einem Nicht-Infarkt-Gefäß auf. Von den STEMI-Patienten in der Hochrisikosituation eines kardiogenen Schocks war sogar jeder fünfte Patient von einem CTO_{NIRA} betroffen. Ein CTO_{NIRA} ist damit eine häufige Erscheinung bei STEMI-Patienten im klinischen Alltag und bedarf dementsprechend einer besonderen Beachtung.

Der Anteil der Patienten mit einem CTO_{NIRA} ist in der vorliegenden Untersuchung konkordant mit den Ergebnissen aus anderen Studien, bei denen der CTO_{NIRA}-Anteil zwischen 8,0 - 13,3 % lag (Moreno et al. 2006; Lexis et al. 2011; Bataille et al. 2012b; Claessen et al. 2012; Tajstra et al. 2012; Hoebbers et al. 2013). Es ist allerdings zu beachten, dass die genannten Studien ausschließlich STEMI-Patienten mit CTO_{NIRA} und erfolgter PCI berücksichtigten, während in der vorliegenden Untersuchung alle Patienten mit STEMI erfasst wurden. Hier wurden somit auch solche Patienten eingeschlossen, bei denen trotz STEMI-Diagnose keine PCI erfolgte.

Auffällig ist im Vergleich zu einigen Studien, dass der Anteil an Patienten mit MVD in der vorliegenden Untersuchung an der Göttinger Klinik deutlich höher lag. Dies ist vor allem damit zu begründen, dass einige Vergleichsstudien eine relevante Stenosierung im Sinne einer Koronargefäßerkkrankung erst ab einer Lumeneinengung von > 70 % werteten (Claessen et al. 2009; Bataille et al. 2012b; Tajstra et al. 2012), während sowohl in der vorliegenden als auch in anderen Untersuchungen eine Stenosierung bereits ab einer Lumeneinengung von 50 % als relevant bezeichnet wurde (Van der Schaaf et al. 2006; Claessen et al. 2012). Dies hatte zur Folge, dass in der vorliegenden Untersuchung auch Patienten mit vergleichsweise geringer Stenosierung der Gruppe MVD zugeordnet wurden.

Als wesentliches Ergebnis im Vergleich der Patientengruppen mit und ohne zusätzlich chronischen Verschluss fand sich ein signifikanter Unterschied in der Kurzzeit-

sterblichkeit. Es konnte gezeigt werden, dass STEMI-Patienten mit einem CTO_{NIRA} im Vergleich zu den STEMI-Patienten ohne CTO_{NIRA} ein mehr als dreifach erhöhtes Risiko aufwiesen, im Krankenhaus zu versterben. Die Krankenhaussterblichkeit lag in der vorliegenden Untersuchung bei STEMI-Patienten mit SVD bei 4,7 %, in der Gruppe MVD - CTO_{NIRA} verstarben 9,8 % der Patienten, während in der Gruppe MVD + CTO_{NIRA} 26,8 % der Patienten im Krankenhaus verstarben. Die Unterschiede in der Sterblichkeit zwischen den einzelnen Patientengruppen sind dabei tendenziell vergleichbar mit Ergebnissen aus anderen Veröffentlichungen (Claessen et al. 2012; Tajstra et al. 2012; Hoebbers et al. 2013). Zusammengefasst liegt die Kurzzeitsterblichkeit (Krankenhaus bis 30-Tage) in diesen drei Studien bei STEMI-Patienten mit CTO_{NIRA} bei 17,2 % und bei STEMI-Patienten ohne CTO_{NIRA} bei 4,7 % (O'Connor et al. 2015).

Auffällig ist, dass die Krankenhaussterblichkeit in der vorliegenden Untersuchung sowohl bei STEMI-Patienten mit CTO_{NIRA} als auch bei STEMI-Patienten ohne CTO_{NIRA} insgesamt vergleichsweise hoch erscheint. Ein Erklärungsansatz für die höhere Sterblichkeit in der Universitätsmedizin Göttingen liegt dabei vor allem in der Risikokonstellation der Patienten – so werden in der UMG verhältnismäßig viele Hochrisikopatienten behandelt. Der durchschnittliche TIMI Risk Score aller Patienten der UMG lag im Studienzeitraum bei 4,14 Punkten während er z. B. in der FITT-STEMI-Gesamtgruppe ($n = 23.532$ Patienten, exkl. Patienten der UMG) aktuell bei 3,83 Punkten liegt (bisher unveröffentlichte Daten; Stand: 27.11.2016). Dieses Bild präsentiert sich auch mit Blick auf spezielle Risikogruppen wie z. B. beim Anteil an STEMI-Patienten mit kardiogenem Schock oder prähospitaler Reanimation. Während der Anteil an Schockpatienten in der UMG bei 16 % und der Anteil prähospital reanimierter Patienten bei 11 % aller STEMI-Patienten lag, beträgt aktuell in der FITT-STEMI-Gesamtgruppe (exkl. Patienten der UMG) der Anteil an Schockpatienten 11 % und der Anteil an prähospital reanimierten Patienten 8 % (bisher unveröffentlichte Daten; Stand 27.11.2016). Als eine der wenigen Kliniken der Supra-Maximalversorgung in der Region, inklusive eines Zentrums für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, ist die UMG auch überregional eine Anlaufstelle für Hochrisikopatienten mit komplexen kardiologischen Krankheitsbildern. Dies spiegelt sich auch im großen Einzugsgebiet der Patienten und dem hohen Anteil an Patienten mit Sekundärtransport (34 % aller STEMI-Patienten), ein Großteil davon per Rettungshubschrauber, wider (siehe Kapitel 4.1.2).

5.1.2 Einfluss von Komorbiditäten und Alter

Der zugrundeliegende Mechanismus, der zu der schlechten Prognose bei STEMI-Patienten mit CTO_{NIRA} führt, ist in weiten Teilen unbekannt. In der Literatur wird von einem

multifaktoriellen Geschehen ausgegangen, dabei werden mehrere potentielle Erklärungen für das deutlich erhöhte Sterblichkeitsrisiko bei STEMI-Patienten mit CTO_{NIRA} aufgeführt (Lexis et al. 2011; Claessen et al. 2012; O'Connor et al. 2015). Eine Ursache für das schlechte Outcome dieser Patienten wird beim Betrachten der hier erhobenen Basischarakteristika im Vergleich der verschiedenen Patientengruppen sichtbar. STEMI-Patienten mit CTO_{NIRA} wiesen insgesamt ein erhöhtes Risiko und darüber hinaus vermehrt Komorbiditäten auf, beides einhergehend mit einer schlechteren Prognose (siehe u. a. auch (Lexis et al. 2011; Claessen et al. 2012; Tajstra et al. 2012)). So war in der vorliegenden Untersuchung der durchschnittliche TIMI Risk Score im Vergleich der einzelnen Patientengruppen in der Gruppe MVD +CTO_{NIRA} am höchsten. Mehr als jeder zweite STEMI-Patient mit MVD +CTO_{NIRA} hatte einen TIMI Risk Score von ≥ 5 (54 %), in der Gruppe der Patienten mit MVD -CTO_{NIRA} waren es lediglich 42 %. Die Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen waren dabei statistisch signifikant.

Des Weiteren waren Patienten mit MVD +CTO_{NIRA} älter, hatten signifikant häufiger eine 3-Gefäß-KHK und häufiger einen Myokardinfarkt sowie eine PCI in der Vorgeschichte. Zudem hatten Patienten mit MVD +CTO_{NIRA} häufiger eine Niereninsuffizienz oder einen Zustand nach Apoplex.

5.1.3 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Mit Blick auf die einzelnen kardiovaskulären Risikofaktoren hat sich vor allem beim Anteil der Patienten mit Diabetes mellitus ein deutlicher, signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen MVD +und -CTO_{NIRA} gezeigt. Während in der Gruppe MVD -CTO_{NIRA} lediglich jeder fünfte Patient einen diagnostizierten DM aufwies, war in der Gruppe der Patienten mit CTO_{NIRA} jeder dritte Patient ein Diabetiker. Insgesamt wiesen 17 % der STEMI-Patienten mit Diabetes mellitus einen CTO_{NIRA} auf. Einhergehend mit diesen Ergebnissen zeigen Studien, dass Patienten mit DM ein sehr hohes Risiko für besonders schwere Gefäßerkrankungen aufweisen (Mak et al. 1997; Claessen et al. 2010).

Im Gegensatz dazu war bei den Risikofaktoren Hyperlipidämie, arterielle Hypertension und positive Familienanamnese die Prävalenz in der Patientengruppe MVD -CTO_{NIRA} höher. Auffällig ist zudem, dass unter den Patienten der Gruppe MVD +CTO_{NIRA} deutlich weniger Raucher zu finden waren. Der Anteil an Patienten mit Raucheranamnese war, wie bereits von Claessen et al. (2012) beschrieben, bei den Patienten mit SVD am höchsten und nahm mit zunehmender Schwere der Gefäßerkrankung sukzessive ab. Bezüglich des Risikofaktors Adipositas konnte kein relevanter Unterschied zwischen den einzelnen Patientengruppen festgestellt werden, im Vergleich der Gruppen zeigte der durchschnittliche BMI nur geringfügige Unterschiede. Des Weiteren lag, entgegen den

Ergebnissen von Bataille et al. (2013), nach denen die CTO-Prävalenz in beiden Geschlechtern nahezu identisch war, in der vorliegenden Untersuchung die Prävalenz eines CTO_{NIRA} bei den Männern mit STEMI mit 11 % deutlich höher als bei den Frauen mit 6 %. Der Anteil männlicher Patienten war in der Gruppe MVD +CTO_{NIRA} signifikant höher als in der Gruppe ohne CTO_{NIRA} (80 % vs. 71 %, $p = 0,036$). Vergleichbar mit Claessen et al. (2012) war in der vorliegenden Untersuchung mit steigendem Ausmaß der Gefäßerkrankung ein signifikanter Anstieg des Anteils männlicher Patienten an der jeweiligen Gruppe zu verzeichnen.

5.1.4 Reduzierte LV-Funktion

Eine weitere mögliche Erklärung für die hohe Krankenhaussterblichkeit bei STEMI-Patienten mit MVD +CTO_{NIRA} findet sich bei der Analyse der im Krankenhaus erfassten linksventrikulären Ejektionsfraktion. Während es zwischen den Patientengruppen SVD und MVD -CTO_{NIRA} keinen Unterschied im Anteil der STEMI-Patienten mit einer LVEF von ≤ 30 % gab (SVD: 5 %; MVD -CTO_{NIRA}: 6 %), fand sich in der Gruppe der Patienten mit MVD +CTO_{NIRA} bei 14 % aller Patienten ein LVEF ≤ 30 %. Der Unterschied zwischen den Gruppen MVD -CTO_{NIRA} und MVD +CTO_{NIRA} war dabei hoch signifikant, womit das Vorliegen eines CTO_{NIRA} offenbar in einem ganz besonderen Maße einen negativen Einfluss auf die LV-Pumpfunktion hat. Leider war es nicht möglich, im Rahmen dieser Arbeit die LVEF aller STEMI-Patienten vollständig zu ermitteln, sodass ein großer Teil (27 % aller STEMI-Patienten) dieser Daten fehlt. Etwas stärker fällt dies in der Patientengruppe mit MVD +CTO_{NIRA} ins Gewicht. Hier fehlt, vor allem bedingt durch die hohe Krankenhaussterblichkeit in dieser Patientengruppe (teilweise verstarben Patienten periprozedural), bei 29 % der Patienten die LVEF. Diese Daten können somit lediglich einen Trend aufzeigen, werden aber durch ebenfalls signifikante Ergebnisse von Claessen et al. (2009) gestützt. Obwohl hier bei einem noch größeren Teil der Patienten (47 %) die LVEF fehlte, zeigte sich an einer repräsentativen Kohorte, dass zum einen die Anwesenheit eines CTO_{NIRA} mit einer LVEF ≤ 40 % assoziiert ist und zum anderen sich diese LVEF im Verlauf eines Jahres nach STEMI überaus stark im Sinne eines negativen Remodellings verschlechtert.

Eine linksventrikuläre Dysfunktion wird als eine der Hauptursachen für die hohe Sterblichkeit nach einem Myokardinfarkt angesehen (Norris et al. 1984; Halkin et al. 2005a). In diesem Zusammenhang weisen viele Patienten mit einem CTO bereits im Vorfeld eines akuten STEMI eine LV-Dysfunktion, entweder im Rahmen der bestehenden Infarktanamnese oder aber aufgrund der chronischen Ischämie im CTO-Areal (Sachdeva et al. 2014), auf (Christofferson et al. 2005; Carlino et al. 2015). Christofferson et al. (2005)

wiesen dabei bei CTO-Patienten eine signifikant verringerte Ejektionsfraktion im Vergleich zu KHK-Patienten ohne CTO nach. Im Rahmen eines akuten Infarktes haben diese CTO-Patienten mit bereits vorbestehender LV-Dysfunktion dann weniger Möglichkeiten, die akute weitere Abnahme der LVEF ausreichend zu kompensieren (Tajstra et al. 2012). Dies führt zu der beschriebenen starken Reduktion der LVEF bei STEMI-Patienten mit MVD +CTO_{NIRA} und damit einhergehend zu einem erhöhten Sterblichkeitsrisiko.

5.1.5 Schock und präklinische Reanimation

All diese Komponenten und Mechanismen (Risikofaktoren, Komorbiditäten und die eingeschränkte LVEF) zusammen führen im Rahmen eines STEMI bei CTO-Patienten unter anderem deutlich häufiger zu einem kardiogenen Schock und/oder *cardiac arrest* mit Reanimationspflichtigkeit (O'Connor et al. 2015). In der vorliegenden Untersuchung war der Anteil der Hochrisikopatienten mit Schock sowie mit präklinischer Reanimation in der Gruppe MVD +CTO_{NIRA} signifikant höher als in der Vergleichsgruppe MVD -CTO_{NIRA}. Jeder dritte STEMI-Patient mit CTO_{NIRA} befand sich beim Eintreffen im Herzkatheterlabor im kardiogenen Schock, zudem wurden 17 % aller STEMI-Patienten mit CTO_{NIRA} präklinisch reanimiert. Im Einklang mit Van der Schaaf et al. (2010) und Bataille et al. (2012a) konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass die CTO_{NIRA}-Patienten im kardiogenen Schock eine signifikant höhere Sterblichkeit aufwiesen als Schockpatienten mit MVD -CTO_{NIRA} respektive mit SVD (61 % vs. 41 % vs. 21 %). Die Hochrisikosituation des kardiogenen Schocks wird somit mutmaßlich durch das Vorhandensein eines CTO_{NIRA} zusätzlich extrem negativ beeinflusst.

5.1.6 Erfolgsrate der Akutintervention

Als weitere interessante Beobachtung kommt hinzu, dass, wie bereits von Tajstra et al. (2012) berichtet, die primäre PCI bei STEMI-Patienten mit MVD +CTO_{NIRA} signifikant seltener erfolgreich ist. Ein TIMI-III-Fluss im akuten Infarktgefäß konnte in der vorliegenden Untersuchung lediglich bei 88 % der STEMI-Patienten mit MVD +CTO_{NIRA} wiederhergestellt werden, während in den anderen Patientengruppen dieser Wert bei 91 % (Patienten mit SVD) bzw. 94 % (Patienten mit MVD -CTO_{NIRA}) lag. Auch dieses Ergebnis trägt möglicherweise zu der schlechteren Prognose bei STEMI-Patienten mit CTO_{NIRA} bei, da ein TIMI-Fluss < III bei STEMI nach PCI mit einer erhöhten Sterblichkeitsrate einhergeht (Ross et al. 1993).

5.2 STEMI-Patienten mit zusätzlich chronischem Verschluss: Bedeutung von Koronarstatus, Kollateralversorgung und früherem Infarkt

Im folgenden Teil der Diskussion liegt der Fokus ausschließlich auf STEMI-Patienten mit zusätzlich chronisch verschlossenem Nicht-Infarkt-Gefäß. Von den 123 STEMI-Patienten mit CTO_{NIRA} fand sich bei 15 Patienten mehr als ein von einem CTO_{NIRA} betroffenes Gefäß. Vergleichbar mit Bataille et al. (2012b) wies diese kleine Gruppe von STEMI-Patienten mit $MVD > 1CTO_{NIRA}$ mit 33,3 % das allerhöchste Krankenhaussterblichkeitsrisiko auf. Aufgrund der geringen Fallzahl wird diese Gruppe im Folgenden jedoch nicht berücksichtigt, es werden ausschließlich STEMI-Patienten analysiert, bei denen ein zusätzlich chronischer Verschluss in lediglich einem Nicht-Infarkt-Gefäß vorlag.

5.2.1 Vorkommen eines CTO_{NIRA} in den unterschiedlichen Koronargefäßen

In der vorliegenden Untersuchung konnte bei insgesamt 108 STEMI-Patienten ein zusätzlich chronischer Verschluss in einem Nicht-Infarkt-Gefäß identifiziert werden. Bei knapp der Hälfte dieser Patienten war der CTO_{NIRA} in der RCA lokalisiert (48 %), deutlich seltener befand sich der CTO_{NIRA} im RCX (31 %) sowie im RIVA (21 %). Diese Ergebnisse bestätigen die Resultate aus vorhergehenden Untersuchungen, in denen ebenfalls die RCA deutlich häufiger von einem CTO_{NIRA} betroffen war als der RCX bzw. der RIVA (Lexis et al. 2011; Bataille et al. 2012b; Claessen et al. 2012).

Da vermutet wird, dass die meisten chronischen Verschlüsse aus akuten Gefäßverschlüssen auf Basis des Pathomechanismus eines Myokardinfarktes hervorgehen (Guo et al. 2013; Irving 2014), wäre anzunehmen, dass die Prävalenz von chronischen und akuten Verschlüssen in den einzelnen Gefäßen vergleichbar ist. Dies ist mit Blick auf das akute Infarktgefäß im Rahmen einer primären PCI allerdings nicht der Fall: Bei 41 % aller Patienten mit PCI wurde in der vorliegenden Untersuchung die RCA akut rekanalisiert, während der RIVA bei 44 % aller STEMI-Patienten das Zielgefäß war.

Für diese Diskrepanz in der Prävalenz zwischen STEMI- und CTO-Gefäß gibt es eine mögliche, auf der Kollateralversorgung basierende Erklärung. So konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden, dass eine schnelle Rekrutierung von Kollateralen zumeist bei akuten Infarkten der RCA stattfindet, wobei der RIVA in diesem Fall am häufigsten die Donor-Arterie ist (Antoniucci et al. 2002; Elsmann et al. 2004). Dies hätte zur Folge, dass sich bei Patienten mit akutem RCA-Infarkt aufgrund der schnellen Kollateralversorgung des betroffenen Gebietes häufiger keine relevante Infarzierung bemerkbar macht und sich der Verschluss so chronisch manifestieren kann. Patienten mit einem akuten RIVA-Infarkt hingegen rekrutieren deutlich seltener frühe Kollateralen und haben zudem insgesamt eine

schlechtere Prognose (Stone et al. 1988; Nienhuis et al. 2009), womit diese Patienten vermutlich häufiger keinen chronischen Verschluss ausbilden und darüber hinaus häufiger bereits in der Frühphase versterben. Im Rahmen dieser Arbeit fanden sich dabei bei Patienten mit CTO_{NIRA} im Stromgebiet des RIVA häufiger pathologische Q-Zacken (Q-Zacken bei 52 % aller STEMI-Patienten mit CTO_{NIRA} im RIVA), die auf einen abgelaufenen alten Infarkt hinweisen, als bei Patienten mit CTO_{NIRA} in der RCA (Q-Zacken bei 38 % aller STEMI-Patienten mit CTO_{NIRA} in der RCA), was die hier aufgestellte Hypothese stützen würde. Mit Blick auf den Anteil an Patienten mit allgemein Hinweisen auf einen abgelaufenen alten Infarkt (Q-Zacken und/oder Infarktanamnese) gleichen sich allerdings die Anteile in beiden Gruppen fast an, wobei aber auch hier Patienten mit CTO_{NIRA} im RIVA etwas häufiger Hinweise auf einen alten Infarkt erkennen lassen (52 % bei CTO_{NIRA} im RIVA vs. 48 % bei CTO_{NIRA} in der RCA).

5.2.2 Prognostische Bedeutung der Lokalisation des CTO_{NIRA} in den unterschiedlichen Koronargefäßen

Als ein wesentliches Ergebnis konnte in der vorliegenden Untersuchung gezeigt werden, dass die Kurzzeitsterblichkeit bei STEMI-Patienten stark vom betroffenen CTO_{NIRA}-Gefäß abhängt. Die höchste Krankenhaussterblichkeit fand sich mit 30,8 % bei Patienten mit CTO_{NIRA} in der RCA, während STEMI-Patienten mit CTO_{NIRA} im RCX (21,2 %) und im RIVA (21,7 %) vergleichsweise seltener im Krankenhaus verstarben. Innerhalb von 30 Tagen verstarb sogar bereits jeder dritte STEMI-Patient mit einem CTO_{NIRA} in der RCA (32,7 %), dagegen blieb in den Gruppen mit CTO_{NIRA} im RIVA und im RCX die Sterblichkeit innerhalb dieses Zeitraums unverändert.

Die hohe Sterblichkeit von STEMI-Patienten mit CTO_{NIRA} in der RCA lässt sich möglicherweise mit dem akuten Infarkt im Stromgebiet der linken Koronararterie und dessen Einfluss auf die LV-Funktion erklären. Definitionsgemäß muss bei einem CTO_{NIRA} der RCA der STEMI im Verlauf der linken Koronararterie liegen. Ein STEMI der Vorderwand, verursacht durch einen akuten Verschluss des RIVA, hat hierbei bekannterweise eine besonders schlechte Prognose (Stone et al. 1988; Nienhuis et al. 2009). Dies konnte auch in der hier untersuchten Gesamtgruppe bestätigt werden, die Krankenhaussterblichkeit aller Göttinger STEMI-Patienten mit PCI (n = 990 Patienten) lag dabei abhängig vom Zielgefäß bei 10,3 % bei Akutverschluss im RIVA, bei 8,1 % im RCX und bei 7,7 % in der RCA. Zudem wurde im Rahmen dieser Arbeit ergänzend auch der mögliche Einfluss des akuten STEMI-Gefäßes auf die Prognose bei ausschließlich CTO_{NIRA}-Patienten analysiert. Um das STEMI-Gefäß exakt zuordnen zu können, wurde diese Analyse jedoch nur bei STEMI-Patienten durchgeführt, bei denen auch tatsächlich

eine primäre PCI des Akutverschlusses vorgenommen worden war. Dabei konnte gezeigt werden, dass auch in dieser Kohorte akute Verschlüsse des RIVA, aber hier auch des RCX, bei Vorhandensein eines CTO_{NIRA} mit einer deutlich erhöhten Krankenhaussterblichkeit (28,6 % bzw. 26,3 %) einhergehen, während Patienten mit akuten Verschlüsse der RCA ein vergleichsweise geringes Risiko (16,1 %) aufwiesen. Bei der Interpretation dieser Ergebnisse muss allerdings beachtet werden, dass durch die Auswahl der Patienten mit durchgeführter primärer PCI eine große Zahl an Patienten mit außerordentlich schwerer Gefäßerkrankung (und z. B. Behandlung mit Akut-Bypass-OP) nicht berücksichtigt wurde.

Die insgesamt schlechte Prognose bei einem akuten RIVA-Verschuss lässt sich u. a. mit dem Anteil des über das jeweilige Koronargefäß versorgten Myokards erklären. Laut Leaman et al. (1981) erfolgen bei einem Rechtsversorgungstyp 16 % der Myokardversorgung des linken Ventrikels über die RCA und 84 % über die LCA, 2/3 davon übernimmt der RIVA. Dabei wird deutlich, dass prognostische Aussagen hinsichtlich einzelner Verschlusslokalisationen nur unter Berücksichtigung des zugrundeliegenden Versorgungstyps wirklich relevant sind. Diesbezüglich konnte in der vorliegenden Untersuchung gezeigt werden, dass STEMI-Patienten mit einem CTO_{NIRA} in der RCA im Falle eines Rechtsversorgungstyps (n = 42) mit 33,3 % eine enorm hohe Krankenhaussterblichkeit aufwiesen, während von den Patienten mit CTO_{NIRA} in der RCA mit bestehendem Linksversorgungstyp (n = 10) lediglich 20,0 % im Krankenhaus verstarben. Unter zusätzlicher Berücksichtigung des akuten STEMI-Gefäßes lag im Einklang mit dem Anteil an der Myokardversorgung in der vorliegenden Arbeit die Kurzzeitsterblichkeit innerhalb von 30 Tagen bei STEMI-Patienten mit CTO_{NIRA} in der RCA bei Rechtsversorgungstyp und erfolgter PCI bei akutem Verschluss des RIVA mit 33 % deutlich höher als bei einem akuten Verschluss des RCX mit lediglich 22 %.

Gerade akute Gefäßverschlüsse der LCA bei zusätzlich chronischem Verschluss der rechten Koronararterie scheinen bei Patienten mit Rechtsversorgungstyp, mutmaßlich durch einen globalen Einfluss auf Vorder- und Hinterwand des linken sowie auch auf den rechten Ventrikel einen besonders negativen Einfluss auf die Pumpleistung zu haben und das Herz im besonderen Maße zu schwächen. Hier ist vor allem die Kombination aus Akutverschluss des RIVA und zusätzlich chronischem Verschluss der RCA bei Rechtsversorgungstyp mit einem besonders hohen Sterblichkeitsrisiko assoziiert.

Bei einem Linksversorgungstyp hingegen wird der komplette linke Ventrikel über die LCA versorgt, dabei werden ca. 42 % der Blutversorgung über den RCX gewährleistet (Sianos et al. 2005). Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wiesen insgesamt lediglich elf von 108 STEMI-Patienten mit CTO_{NIRA} (10 %) einen Linksversorgungstyp auf, die restlichen 97 Patienten wurden der Gruppe Rechtsversorgungstyp (hier Rechts- und kodominanter

Versorgungstyp zusammengefasst) zugeordnet. Dieses Verhältnis zwischen Links- und Rechtsversorgungstyp ist dabei vergleichbar zu früheren Angaben in der Literatur (Veltman et al. 2015). Aufgrund dieser geringen Anzahl an Patienten mit Linksversorgungstyp können zu dieser Kohorte in der vorliegenden Untersuchung keine verlässlichen Aussagen getroffen werden.

In einer erst kürzlich veröffentlichten Studie aus den Niederlanden wurde erstmals in der Literatur der Einfluss der Lokalisation des chronischen Verschlusses auf die Prognose von STEMI-Patienten untersucht (Hoebers et al. 2016). Nach multivariater Analyse war in dieser Arbeit bei 480 STEMI-Patienten mit CTO_{NIRA} und erfolgter primärer PCI ein chronischer Verschluss des proximalen RIVA (von den Autoren wurde dabei Segment 6 und 7 als proximal gewertet) sowie ein akuter Verschluss des RIVA und des proximalen RCX (bei Vorhandensein eines CTO_{NIRA}) mit einem höheren Sterblichkeitsrisiko assoziiert. Aufgrund der möglichen Kombinationen zwischen CTO- und STEMI-Gefäß kamen die Autoren zu der Bewertung, dass fast alle STEMI-Patienten mit CTO_{NIRA} ein erhöhtes Sterblichkeitsrisiko aufweisen.

In dieser Untersuchung aus den Niederlanden wurde allerdings keine spezielle Subgruppenanalyse bezogen auf den Koronarversorgungstyp und das exakte CTO_{NIRA}-Gefäßsegment durchgeführt – es fand lediglich eine Unterteilung der Verschlusslokalisierung in proximalen und distalen RIVA bzw. RCX, nicht aber der RCA, statt. Zudem fand hierbei der zugrundeliegende Versorgungstyp keine Berücksichtigung. Pauschale Aussagen zum Outcome eines bestimmten vom CTO_{NIRA} betroffenen Koronargefäßes bei STEMI sind ohne Berücksichtigung des kompletten individuellen Koronarstatus nach den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung jedoch nur bedingt verwertbar.

Dabei ergeben sich, wie die im Rahmen dieser Promotionsarbeit erstmals präsentierten und im folgenden diskutierten Ergebnisse zeigen, aus bestimmten Kombinationen des vom CTO_{NIRA} betroffenen Segments und des zugrundeliegenden Koronarversorgungstyps spezielle Untergruppen mit einer zum einen extrem schlechten, zum anderen aber auch relativ guten Prognose. Die detaillierte Analyse der CTO_{NIRA}-Lokalisation mit Blick auf das Koronarsegment und den Versorgungstyp wird daher in den folgenden Kapiteln weiter fokussiert diskutiert.

5.2.3 Prognostische Bedeutung der Lokalisation des CTO_{NIRA} in unterschiedlichen Koronargefäßsegmenten

Detaillierte Untersuchungen im Rahmen dieser Arbeit zeigten, dass nicht nur das vom CTO_{NIRA} betroffene Gefäß an sich, sondern vor allem auch die CTO-Lokalisation im

jeweiligen Gefäßabschnitt des Koronargefäßes einen besonderen Einfluss auf die Prognose von STEMI-Patienten hat.

In der Literatur finden sich bezüglich der exakten CTO-Lokalisation bei STEMI-Patienten nur sehr limitierte Informationen. Lediglich in einer Arbeit wurde bisher die Prävalenz eines chronischen Verschlusses bei STEMI-Patienten in den einzelnen Koronarsegmenten, allerdings ohne Ergebnisse zur prognostischen Bedeutung, bestimmt. Dabei befand sich am häufigsten mit einem Anteil von 24 % ein chronischer Verschluss in der proximalen RCA (Lexis et al. 2011). Im Rahmen der hier vorliegenden Untersuchung war ein CTO_{NIRA} ebenfalls am häufigsten in der proximalen RCA (30 % aller CTOs) gefolgt von der medialen RCA (11 %), dem proximalen RCX (10 %) und dem proximalen RIVA (9 %) lokalisiert – zusammengefasst befand sich hier knapp die Hälfte aller CTO_{NIRA} in proximalen Gefäßabschnitten. Die Prävalenz nahm dabei mit zunehmender Entfernung vom jeweiligen Koronarostium immer weiter ab, sodass sich in den peripheren Gefäßsegmenten lediglich 15 % aller CTO_{NIRA} bei STEMI-Patienten befanden.

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung konnte erstmals gezeigt werden, dass die Entfernung des chronischen Verschlusses zum Koronarostium eine besondere prognostische Bedeutung bei STEMI-Patienten besitzt. Mit 32,1 % präsentierte sich dabei die höchste Krankenhaussterblichkeit bei STEMI-Patienten mit einem CTO_{NIRA} in proximalen Gefäßabschnitten. Waren hingegen die drei anderen, weiter distal gelegenen, Abschnitte von einem chronischen Verschluss betroffen, so lag die Krankenhaussterblichkeit nur noch bei jeweils ca. 20 %.

Eine mutmaßliche Erklärung für diese hohe Krankenhaussterblichkeit bei STEMI-Patienten mit einem CTO_{NIRA} in einem proximalen Gefäßsegment liegt in einem insgesamt vergrößerten Ischämie- oder, je nach Ausmaß des ggf. früheren Infarktes, Narbenareal. Wie bereits erwähnt, entspricht das distal eines CTO gelegene Myokardareal einer chronischen Ischämiezone (Sachdeva et al. 2014). Zudem muss davon ausgegangen werden, dass bei Patienten mit CTO und Hinweisen auf einen früheren Infarkt ein gewisser Anteil des CTO-Areals bereits vernarbt und nicht mehr lebensfähig ist (Carlino et al. 2015). Je weiter proximal nun das Koronargefäß chronisch verschlossen ist, umso größer ist mutmaßlich das distal dieses Verschlusses gelegene potentiell ischämische bzw. vernarbte Myokardareal. Im Falle eines STEMI existiert damit neben dem akut betroffenen ischämischen Myokard ein weiteres großes Ischämie- oder Narbenareal mit besonders negativem Einfluss auf die Ventrikelfunktion. Lexis et al. (2011) fanden dahingehend bei STEMI-Patienten mit CTO_{NIRA} ein größeres akut infarziertes Areal im Vergleich zu STEMI-Patienten ohne CTO_{NIRA}. Die Autoren haben diesen Unterschied in der Infarktgröße allerdings nicht hinsichtlich der CTO_{NIRA}-Lokalisation im Gefäß untersucht.

Auch der besondere Einfluss eines chronischen Verschlusses in einem proximalen Gefäßabschnitt auf eine potentielle Kollateralversorgung hat vermutlich eine große Bedeutung für die schlechte Prognose bei diesen STEMI-Patienten.

Im Rahmen eines akuten Verschlusses hat eine frühzeitige Kollateralisierung des Infarktgebietes einen positiven Effekt auf das Outcome der Patienten (Ishihara et al. 2005). Bei einem schon im Vorfeld bestehenden CTO bieten sich im Falle eines akuten Verschlusses in einem anderen Koronargefäß allerdings weniger Möglichkeiten einer raschen Kollateralisierung des akut ischämischen Gebietes. Aufgrund des chronischen Verschlusses steht eines von zwei möglichen Kollateral-Donor-Gefäßen nur eingeschränkt zur Verfügung (Lexis et al. 2011; O'Connor et al. 2015). Je weiter proximal sich der CTO_{NIRA} befindet, umso kleiner ist die potentielle Donor-Gefäßstrecke für das Areal des akuten Verschlusses, und umso geringer ist die Wahrscheinlichkeit einer schnellen Kollateralisierung von diesem Gefäß aus. Dem akuten Infarktareal stehen in diesem Fall weniger Kollateralverbindungen für einen ausreichenden Blutfluss zur Verfügung, was einen zusätzlich negativen Einfluss auf das Ausmaß des akuten Ischämiegebietes und die Infarktgröße hätte.

Darüber hinaus konnte mit Blick auf eine schon bestehende Kollateralisierung des chronischen Verschlusses, allerdings bei Patienten ohne akuten STEMI, elegant gezeigt werden, dass unter Stressbedingungen durch eine Kollateralversorgung besonders großer Myokardareale der Blutfluss auch direkt in der Kollateral-Donor-Arterie negativ beeinflusst wird. Hierbei kam es infolge einer verminderten fraktionellen Flussreserve in der Donor-Arterie zu einer ausgeprägten Ischämie in diesem Areal. Eine erfolgreiche Rekanalisation des kollateralisierten CTO-Gefäßes führte, bei in diesen Fällen vorliegender mittelgradiger Stenosierung der Donor-Arterie, häufig zu einer Reduzierung des Ausmaßes der Ischämie im Donor-Gefäß-Areal (Sachdeva und Uretsky 2011; Sachdeva et al. 2013). Im Falle eines akuten STEMI der Donor-Arterie könnte dies mutmaßlich bedeuten, dass das Ausmaß der Ischämie bzw. Infarzierung im akut betroffenen Areal vor allem bei bestehender Kollateralisierung großer Myokardabschnitte, wie es vermutlich bei proximalen CTOs der Fall ist, erheblich negativ beeinflusst wird.

Die aus diesen möglichen Pathomechanismen resultierende großflächige Myokardunterversorgung bei Patienten mit chronischem Verschluss in einem proximalen Gefäßabschnitt führt mutmaßlich verstärkt zu einer globalen LV-Dysfunktion mit negativem Einfluss auf die Hämodynamik. Als Folge können hierbei zusätzlich Schock und Arrhythmien auftreten und dadurch ein erhöhtes periinfarzielles Sterblichkeitsrisiko mit sich bringen. So präsentierten sich in der vorliegenden Untersuchung die Patienten mit

proximal gelegenen CTO_{NIRA} auch deutlich häufiger im kardiogenen Schock als Patienten mit einem CTO_{NIRA} in den übrigen Gefäßabschnitten zusammengefasst (40 % vs. 24 %).

5.2.4 Besondere prognostische Bedeutung eines CTO_{NIRA} der proximalen RCA bei Rechtsversorgungstyp

Bei der Analyse der einzelnen Gefäßsegmente unter Berücksichtigung des zugrundeliegenden Versorgungstyps präsentierte sich mit Blick auf die Prognose eine besondere Hochrisikogruppe in der Kohorte der STEMI-Patienten mit chronischem Verschluss. So konnte die allerhöchste Kurzzeitsterblichkeit in der Gruppe der STEMI-Patienten mit einem CTO_{NIRA} im proximalen Segment der RCA (= Segment 1) bei vorliegendem Rechtsversorgungstyp identifiziert werden – mit insgesamt 26 Patienten betraf dies ca. 25 % aller STEMI-Patienten mit CTO_{NIRA}. In der genannten Kohorte verstarben elf Patienten (42,3 %) im Krankenhaus, die Sterblichkeit innerhalb von 30 Tagen lag sogar bei 46,2 % (n = 12 Patienten). Im Vergleich mit allen anderen möglichen CTO_{NIRA}-Lokalisationen zusammengefasst (n = 82) zeigte sich hinsichtlich der Kurzzeitsterblichkeit ein statistisch signifikanter Unterschied (Tod im Krankenhaus: 42,3 % vs. 20,7 %; p = 0,029). Dabei konnten bis auf das Alter (STEMI-Patienten mit CTO_{NIRA} in RCA-Segment 1 mit Rechtsversorgung waren interessanterweise deutlich jünger als die Patienten der Vergleichsgruppe) und das vom akuten Infarkt betroffene Gefäß (Grund für den deutlichen Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen ist vermutlich das Fehlen der RCA als Infarktgefäß bei den Patienten mit CTO_{NIRA} in Segment 1 der RCA) keine weiteren statistisch signifikanten Unterschiede zwischen diesen Gruppen ermittelt werden.

Um den Einfluss dieser speziellen CTO_{NIRA}-Lokalisation auf die Krankenhaussterblichkeit weiter zu eruieren, wurden ergänzend zwei unterschiedliche Regressionsmodelle zur multivariaten Analyse der Sterblichkeitsprädiktoren in der Gruppe der STEMI-Patienten mit CTO_{NIRA} erstellt. In diesen Modellen präsentierte sich ein CTO_{NIRA} in Segment 1 der RCA bei Rechtsversorgungstyp als signifikant unabhängiger Prädiktor der Krankenhaussterblichkeit (Modell nach Vortest: OR 6,01; 95 % CI: 1,08 - 33,53; p = 0,041; *backward stepwise*: OR 5,08; 95 % CI: 1,15 - 22,54; p = 0,032). Die STEMI-Lokalisation im EKG war dagegen auf Grundlage dieses Modells in der vorliegenden Kohorte kein unabhängiger Prädiktor der Krankenhaussterblichkeit, womit zumindest im Rahmen dieser Untersuchung der mutmaßliche negative Einfluss eines Vorderwandinfarktes auf die Prognose der STEMI-Patienten mit CTO_{NIRA} keine führende Rolle spielte.

Bei STEMI-Patienten mit CTO_{NIRA} in Segment 1 der RCA scheinen sich die bereits genannten negativen Einflüsse eines proximalen CTO und die negativen Einflüsse der RCA als CTO-Gefäß unter den besonderen Bedingungen des Rechtsversorgungstyps zu

potenzieren. Aus dieser Kombination resultiert die extrem schlechte Prognose in dieser Patientengruppe.

Dieses besonders eindrucksvolle Ergebnis der Patientengruppe mit zusätzlich chronischem Verschluss in Segment 1 der RCA bei Rechtsversorgungstyp hätte bei Bestätigung in größeren Kohorten eine enorme Relevanz für die Risikobewertung von STEMI-Patienten – dies bedeutet andererseits aber auch, dass nicht per se, wie in anderen Untersuchungen dargelegt, alle STEMI-Patienten mit einem zusätzlich chronischen Verschluss eine besonders schlechte Prognose haben. Das Resultat dieser vorliegenden Untersuchung unterstreicht dabei ganz wesentlich die Bedeutung der Erfassung des kompletten Koronarstatus inklusive Versorgungstyp und exakter Verschlusslokalisation bei Patienten mit chronischen Koronargefäßverschlüssen. Im Rahmen der Literaturrecherche fand sich dabei bis dato keine Untersuchung die den Koronarstatus in der Gruppe der STEMI-Patienten mit CTO_{NIRA} so eingehend analysiert hat.

In den weiteren Untergruppen der einzelnen Gefäßsegmente befanden sich, mit Ausnahme des genannten proximalen RCA-Segments, zu wenige Patienten, um verlässliche Aussagen treffen zu können. Hier lässt sich aus der vorliegenden Untersuchung lediglich ein Trend ablesen, der erst in Untersuchungen an wesentlich größeren Patientenkollektiven bestätigt werden kann.

5.2.5 Bedeutung der Kollateralversorgung bei CTO_{NIRA}

Insgesamt gesehen ist das Kollateralnetzwerk bei CTO-Patienten von großer Bedeutung, da das distal eines chronischen Verschlusses gelegene Myokardareal wahrscheinlich nur über dieses Kollateralnetz metabolisch versorgt und so vor einem Zelluntergang bewahrt wird. In der vorliegenden Untersuchung konnte, wie bereits in der Literatur bei CTO-Patienten (ohne ACS) beschrieben (Werner 2014), bei einem Großteil der STEMI-Patienten mit CTO_{NIRA} (85 %) eine angiographisch sichtbare Kollateralisierung (Rentrop Score 2 - 3) nachgewiesen werden. Dabei konnte gezeigt werden, dass die kleine Gruppe der Patienten ohne sichtbare Kollateralisierung des chronisch verschlossenen Gefäßes (Rentrop Score 0 - 1) mit einer Krankenhaussterblichkeit von 44 % offenbar ein deutlich höheres Risiko aufwies als die Patientengruppe mit einer angiographisch sichtbaren Kollateralversorgung des chronischen Verschlusses (Krankenhaussterblichkeit 23 %). Trotz der in dieser Gruppe nur sehr kleinen Patientenzahl fand sich dabei statistisch ein deutlicher Trend ($p = 0,078$). Eine fehlende angiographisch sichtbare Kollateralisierung des Areals distal eines CTO könnte als Hinweis darauf gewertet werden, dass in dem abhängigen Myokardareal bereits eine relevante Myokardnarbe vorliegt, was im Falle eines akuten

STEMI in einem anderen Koronargefäß dann durch die zusätzliche Ischämie- bzw. Nekrosezone zu einem wesentlich größeren Funktionsausfall des Myokards führt.

Hinsichtlich der bestehenden Kollateralisierung ist es allerdings aufgrund interindividueller Unterschiede bei zum Teil mehreren Kollateralpfaden schwierig, allgemeingültige Aussagen zu treffen. Zudem muss davon ausgegangen werden, dass viele Kollateralverbindungen im Rahmen einer Angiographie aufgrund des begrenzten Auflösungsvermögens gar nicht erst detektiert wurden.

5.2.6 Besondere Bedeutung einer Kollateralisierung über das Infarktgefäß als Donor-Arterie

Die prognostische Bedeutung einer möglichen Interaktion zwischen CTO- und Akut-Infarkt-Areal über potentielle Kollateralen ist derzeit unklar.

In der vorliegenden Untersuchung entsprang bei der Hälfte der STEMI-Patienten mit CTO_{NIRA} und angiographisch sichtbarer interkoronarer Kollateralisierung eine Kollaterale direkt aus dem vom akuten Infarkt betroffenen Gefäß als Donor-Gefäß. In diesem Setting war die Krankenhaussterblichkeit bei Patienten mit Kollateralversorgung des CTO ausgehend vom Infarktgefäß mit 21,2 % vergleichbar hoch wie bei Patienten mit Kollateralversorgung ausgehend von einem Nicht-Infarkt-Gefäß mit 21,9 %. Auch nach Bataille et al. (2013) gab es hinsichtlich des Kollateralursprungs keine Unterschiede in der Prognose zwischen STEMI-Patienten mit oder ohne Kollateralisierung des CTO_{NIRA} über das akute Infarktgefäß. Laut Werner (2014) sind bei über 90 % der CTO-Patienten mit guter Kollateralversorgung die Kollateralen in Stress- und Belastungssituationen unter anderem aufgrund eines *coronary steals* (Perfusionsabnahme im kollateralisierten Myokard bei Stress (Gould 1989)), bedingt durch eine Stenose der Donor-Arterie oder durch eine beeinträchtigte vasodilatatorische Reserve der Mikrozirkulation, nicht in der Lage, einen adäquaten Blutfluss aufrechtzuerhalten. Zu der speziellen Situation eines STEMI mit CTO_{NIRA} existieren diesbezüglich jedoch keine Daten. Es ist aber durchaus vorstellbar, dass in der besonderen (systemischen) Stresssituation eines akuten Myokardinfarkts auch das kollateralisierte Myokard, unabhängig davon, ob die Donor-Arterie direkt vom STEMI betroffen ist, in einem großen Umfang von einer Ischämie im Sinne eines *coronary steals* bedroht sein könnte. Der Impact des akuten Infarktes wäre damit um einiges größer, dies könnte die hohe Sterblichkeit auch bei CTO_{NIRA}-Patienten mit Kollateralversorgung über das Nicht-Infarktgefäß erklären.

Bezüglich der Kollateralversorgung des CTO über das vom akuten Infarkt betroffene Gefäß als Donor-Arterie wird in der Literatur der sogenannte *double jeopardy effect*, bei dem der Ursprung der Kollaterale distal eines akuten Verschlusses liegt und somit erst nach

erfolgreicher PCI sichtbar wird, als eine weitere mögliche Ursache für die allgemein erhöhte Sterblichkeit bei STEMI-Patienten mit CTO_{NIRA} diskutiert (Lexis et al. 2011; Claessen et al. 2012; O'Connor et al. 2015). Dabei lautet die Hypothese, dass in diesem Fall neben der IRA auch zusätzlich das über dieses Infarktgefäß kollateralversorgte CTO-Areal direkt vom akuten Infarkt betroffen ist und sich damit das akute Ischämieareal über die IRA hinaus wesentlich vergrößert. In einer erst kürzlich veröffentlichten Studie konnte diesbezüglich gezeigt werden, dass STEMI-Patienten, deren CTO_{NIRA}-Gefäß über eine Kollaterale mit Ursprung aus dem vom Infarkt betroffenen Gefäß distal des akuten Verschlusses versorgt wurde (n = 56), mit 46,5 % eine deutlich höhere 30-Tage-Sterblichkeit aufwiesen als alle anderen STEMI-Patienten mit CTO_{NIRA} (n = 104) mit 4,8 % (Sen et al. 2016). Diese Ergebnisse würden die Hypothese des *double jeopardy effects* stützen, konnten allerdings in der vorliegenden Untersuchung in keiner Weise bestätigt werden. Hier verstarben in der Gruppe der STEMI-Patienten mit CTO_{NIRA} und Kollateralabgang aus dem vom Infarkt betroffenen Gefäß interessanterweise deutlich mehr Patienten bei einem Kollateralabgang proximal des akuten Verschlusses (Krankenhaussterblichkeit 33,3 %) als bei einem Kollateralabgang distal des akuten Verschlusses (Krankenhaussterblichkeit 6,7 %; p = 0,062). Zu berücksichtigen ist allerdings, dass von den insgesamt 87 STEMI-Patienten mit CTO_{NIRA} und durchgeführter primärer PCI bei nur 87 % ein TIMI-III-Fluss nach PCI im Zielgefäß hergestellt werden konnte. Bei einem kleinen Teil dieser STEMI-Patienten mit CTO_{NIRA} und primärer PCI konnte eine potentielle Kollateralisierung distal des akuten Verschlusses somit nur eingeschränkt erfasst werden, da das Infarktgefäß nicht adäquat wiedereröffnet werden konnte. Die Diskrepanz in den Ergebnissen könnte zudem durch die geringe Patientenzahl in beiden Untersuchungen und zusätzlich auch durch Unterschiede in den Behandlungs- bzw. Rekanalisierungszeiten der betroffenen STEMI-Arterie bedingt sein (während die *contact-to-ballon-Zeit* in der vorliegenden Studie bei STEMI-Patienten mit CTO_{NIRA} im Median bei 114 min lag, wurden die Behandlungszeiten in der Studie von Sen et al. nicht erfasst).

Es ist aber durchaus vorstellbar, dass eine Kollateralverbindung zwischen dem Gefäßabschnitt distal des akuten Verschlusses und distal des chronischen Verschlusses einen gewissen protektiven Effekt für das akut ischämische Infarktgebiet bietet. So wird bei einem Großteil der CTO-Patienten der chronische Verschluss netzwerkartig über multiple Kollateralen versorgt, bei 86 % aller Patienten mit einem chronischen Verschluss fanden Werner et al. (2003) mehr als nur einen Kollateralpfad zum CTO-Gebiet. Es ist daher denkbar, dass das CTO-Gebiet beispielsweise zusätzlich über Brückenkollateralen versorgt wird und durch eine Flussumkehr, ausgelöst durch eine Änderung der Druckverhältnisse im Koronarsystem bei STEMI, in der bereits angelegten Kollateralverbindung zwischen

IRA und CTO-Gefäß ein retrograder Blutfluss mit dann protektivem Effekt zum akuten Infarktgebiet ermöglicht wird. Auf diesem Wege könnte die Versorgung des Infarktgebietes möglicherweise, wenn auch deutlich vermindert, aufrechterhalten werden – dies könnte besonders bei einer schnellen Wiedereröffnung des Infarktgefäßes, wie hier bei einer C2B-Zeit von 114 min der Fall, sehr myokard-protektiv wirken.

Zusätzlich ist es möglich, dass ein Kollateralabgang proximal des akuten Verschlusses den Blutfluss im Donor-Gefäß negativ beeinflusst und dem akuten Infarktgebiet einen Teil der eigentlichen Blutversorgung und damit Perfusionsdruck entzieht. So wurde bereits in einem nicht akuten Rahmen eine verminderte fraktionelle Flussreserve in der Kollateral-Donor-Arterie bei bestehender Kollateralversorgung von großen chronisch verschlossenen Arealen beobachtet (Sachdeva und Uretsky 2011; Sachdeva et al. 2013). Bei einem Kollateralabgang distal des akuten Verschlusses würde dieser Effekt nicht auftreten und somit mutmaßlich eine bessere Prognose ermöglichen.

Diese hier aufgestellten Hypothesen müssten an einem deutlich größeren STEMI-Kollektiv mit ebenso einheitlicher und exakter Analyse der Kollateralversorgung geprüft werden. Die hier präsentierten Ergebnisse zeigen, dass es auch unter Berücksichtigung der Kollateralversorgung zu einer Risikogruppe mit einer besonders hohen Kurzzeitsterblichkeit gibt, und zum anderen in der Kollateralversorgung möglicherweise auch ein gewisser prognostischer Vorteil liegt. Daraus folgt, dass auch mit Blick auf die Kollateralversorgung nicht jeder STEMI-Patient mit CTO_{NIRA} per se eine schlechte Prognose aufweist.

5.2.7 Dokumentierter früherer Infarkt

Nach Werner et al. (2003) wiesen CTO-Patienten ohne einen dokumentierten früheren Infarkt ein besonders stark ausgeprägtes Kollateralnetz auf. Diese Kollateralen waren offenbar schon im Vorfeld angelegt, konnten sich direkt nach dem akuten Gefäßverschluss entfalten und so in der akuten Verschlussituation eine relevante Infarzierung verhindern und die LV-Funktion aufrechterhalten. Bei Patienten mit einem dokumentierten Infarkt hingegen konnte sich das Kollateralnetz mutmaßlich nicht schnell genug entwickeln, um einen Infarkt effektiv zu verhindern. Hier entstand ein adäquates Kollateralnetz wahrscheinlich erst im weiteren Verlauf nach dem Infarktereignis.

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung stellte sich die Frage, ob CTO-Patienten ohne dokumentierten früheren Infarkt im Rahmen eines akuten STEMI u. a. aufgrund einer ggf. besseren Kollateralrekrutierung eine günstigere Prognose aufwiesen als CTO-Patienten mit einem dokumentierten früheren Infarkt. Insgesamt konnte bei 41 % der STEMI-Patienten mit CTO_{NIRA} (n = 44) elektrokardiographisch und/oder anamnestisch ein Hinweis auf einen abgelaufenen alten Infarkt ermittelt werden (Q-Zacken über dem CTO-Areal

und/oder anamnestisch Zustand nach Myokardinfarkt). Dabei war der Anteil an Patienten mit angiographisch sichtbaren Kollateralen in den Gruppen mit und ohne Hinweis auf einen früheren Infarkt vergleichbar. Laut Werner et al. (2003) entwickelt sich ein ausgeprägtes Kollateralnetz vor allem im Verlauf von 2 - 12 Wochen, womit sich möglicherweise im Laufe der Zeit die Kollateralentwicklung bei CTO-Patienten mit und ohne dokumentiertem Infarkt angleichen konnte.

Von den STEMI-Patienten mit CTO_{NIRA} wies in der vorliegenden Untersuchung insgesamt jeder dritte Patient pathologische Q-Zacken in den auf den CTO zu beziehenden EKG-Ableitungen auf, dabei wurden am häufigsten Q-Zacken bei chronischen Verschlüssen im RIVA (52 %) respektive der RCA (38 %) identifiziert. Fast drei Viertel aller Q-Zacken fanden sich in den proximalen und medialen Segmenten des RIVA und der RCA – offenbar gehen vor allem chronische Verschlüsse in Segmenten, die eine große Myokardmasse versorgen, häufiger mit Q-Zacken einher. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit anderen Untersuchungen zu STEMI-Patienten mit CTO_{NIRA} (Lexis et al. 2011; Bataille et al. 2012b).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass STEMI-Patienten mit CTO_{NIRA} und dokumentiertem früheren Infarkt eine höhere Krankenhaussterblichkeit (31,8 %) aufwiesen als Patienten ohne Hinweis auf einen alten Infarkt (21,9 %). Die mögliche rasche Kollateralrekrutierung konnte zwar mutmaßlich in diesen Fällen mit bestehendem CTO und akutem STEMI, möglicherweise auch bedingt durch den CTO, eine Infarzierung nicht verhindern, wirkte aber offenbar dennoch in gewissen Maßen protektiv. Hierbei muss berücksichtigt werden, dass Patienten mit dokumentiertem Infarkt aufgrund des bereits abgelaufenen alten Infarktes vermutlich schon im Vorfeld des STEMI eine stärker eingeschränkte LV-Pumpfunktion und damit schlechtere Prognose aufwiesen als CTO-Patienten ohne dokumentierten früheren Infarkt.

Es bleibt festzuhalten, dass STEMI-Patienten mit CTO_{NIRA} und einem dokumentierten alten Infarkt eine besondere Risikogruppe in der Infarktversorgung darstellen. STEMI-Patienten mit einem Hinweis auf einen alten Myokardinfarkt bei CTO_{NIRA} im RIVA verstarben dabei mit 41,7 % signifikant häufiger im Krankenhaus als STEMI-Patienten mit einem chronischen Verschluss im RIVA ohne Hinweis auf einen abgelaufenen alten Infarkt (Krankenhaussterblichkeit 0 %). Im Falle eines STEMI könnte somit eine Q-Zacke über der Vorderwand ein Hinweis auf eine besonders schlechte Prognose sein.

5.3 Risikobewertung bei STEMI-Patienten

Die Behandlung von STEMI-Patienten im Rahmen einer Koronarintervention bietet neben dem eigentlichen therapeutischen Zweck auch Möglichkeiten der individuellen Risikostratifikation basierend auf dem Koronarstatus. Risikoscores ermöglichen es, auf Basis verschiedener Variablen komplizierte medizinische Gegebenheiten objektivierbar in Form einer dem Schweregrad der vorliegenden Erkrankung entsprechenden Punktzahl darzustellen, um somit das individuelle Patientenrisiko besser bewerten zu können. Abgesehen von der Bedeutung im klinischen Alltag für die individuelle Therapieentscheidung finden Scoringssysteme u. a. auch als Werkzeug in klinischen Studien und in der Qualitätssicherung Anwendung (Ohmann und Gross-Weege 1992; Ohmann und Gross-Weege 1993; Neugebauer und Bouillon 1994; Ohmann und Lefering 2002).

5.3.1 Etablierte Risikoscores bei STEMI-Patienten

Die aktuellen Leitlinien zum Management des STEMI erwähnen zur Risikostratifikation bisher lediglich Risikoscores, die bereits initial vor der primären PCI erhoben werden können und somit den Koronarstatus nicht berücksichtigen (Steg et al. 2012). Im klinischen Alltag spielen hierbei vor allem der TIMI Risk Score (TRS), ein Score basierend auf acht klinischen und elektrokardiographischen Parametern unter anderem zur Abschätzung der 30-Tage-Sterblichkeit (Morrow et al. 2000) sowie der GRACE Score (Fox et al. 2006), ebenfalls basierend auf klinischen und elektrokardiographischen Variablen, eine Rolle. Diese Scores erlauben es, Patienten direkt bei der Ankunft im Krankenhaus in bestimmte Risikogruppen einzuteilen und die folgende Therapie an das Risikoprofil anzupassen. Der GRACE Score kommt vor allem im Rahmen eines NSTEMI zum Einsatz und besitzt hier eine direkte therapeutische Konsequenz (Roffi et al. 2016), dagegen wird beim STEMI und den hier klar definierten Behandlungsabläufen dem TRS eine größere Bedeutung zugeschrieben (Lev et al. 2008). Allerdings wurde der TRS bereits in der prä-PCI Ära im Rahmen von Lysestudien entwickelt. Patienten mit hohem Risiko die als ungeeignet für eine Lysetherapie gewertet wurden, wurden somit in diesen Studien nicht berücksichtigt (Morrow et al. 2000). Solche Hochrisikopatienten sind daher auch bei der Evaluierung des TRS nicht mit in die Analysen einbezogen worden. Darüber hinaus war bei STEMI in Vergleichsstudien die PCI der Lysetherapie hinsichtlich Rekanalisationserfolg und Überlebensrate deutlich überlegen, sodass eine Prognosebewertung nach dem TRS für STEMI im Zeitalter der primären PCI problematisch erscheint.

Neben diesen klinisch-elektrokardiographischen Risikoscores ist es nach erfolgter Koronarangiographie möglich, Risikokonstellationen basierend auf dem Koronarstatus nach PCI zu erheben. Verbreitet ist z. B. der Gensini Score, mit dessen Hilfe das Ausmaß der koronaren

Herzkrankheit anhand der Koronaranatomie, -morphologie und des Stenosegrads ermittelt werden kann (Gensini 1983). Daneben ist der SYNTAX Score ein weiteres nennenswertes Werkzeug zur Beurteilung des Koronarstatus (Sianos et al. 2005). Dieser Score wurde entwickelt, um der Komplexität von Mehrgefäßerkrankungen gerecht zu werden, da die Einteilung in 1-, 2- oder 3-Gefäßerkrankung zu oberflächlich ist und die eigentliche Heterogenität der Gefäßläsionen nur wenig realitätsnah widerspiegelt wird. Ein hoher Score weist auf eine besonders schwere Gefäßerkrankung und damit einhergehend auf eine diffizile Therapie und somit letztlich auch auf eine schlechtere Prognose hin (Windecker et al. 2014). Ein CTO ist im Algorithmus des SYNTAX-Scores der stärkste Risikomultiplikator und daher Ausdruck einer besonders komplexen Gefäßerkrankung. Obwohl der SYNTAX Score ursprünglich nur für Patienten mit 3-Gefäßerkrankung unter dem Aspekt elektiver Interventionen entwickelt wurde, konnten Studien zeigen, dass der Score auch für die Risikoeinschätzung im Rahmen eines STEMI verwendet werden kann und dabei als unabhängiger Prädiktor der Mortalität gilt (Garg et al. 2011).

Um sowohl klinische als auch angiographische Risikomerkmale ausreichend zu berücksichtigen und damit ein möglichst allumfassendes Risikoprofil jedes einzelnen Patienten zu ermitteln, erscheint es sinnvoll, einen kombinierten Risikoscore anzuwenden. Hier ist vor allem der CADILLAC Score zu nennen, der neben klinischen auch angiographische Parameter wie eine mögliche Mehrgefäßerkrankung, die LV-EF sowie den TIMI Grade Flow Post-PCI erfasst (Halkin et al. 2005b). Im Vergleich zu den rein klinisch-basierten Risikoscores wie TIMI und GRACE zeigt sich der CADILLAC Score prognostisch überlegen (Lev et al. 2008), allerdings wurden Hochrisikopatienten mit Schock und komplexer Mehrgefäßerkrankung von der CADILLAC-Studie ausgeschlossen. Mit dem EuroHeart Score wurde zudem ein neueres Instrument zur Risikoabschätzung von Patienten nach erfolgter PCI entwickelt (De Mulder et al. 2011). Dieser Score verknüpft, ähnlich dem CADILLAC Score, klinische und angiographische Variablen. Mit insgesamt sechs angiographischen Merkmalen (TIMI Grade Flow Vor-PCI, Mehrgefäßerkrankung, Hauptstammstenose, proximale RIVA Stenose, Bifurkationsläsion und Typ-C-Läsion) kommt dem Koronarstatus hierbei eine besonders bedeutende Rolle zu. Der Score kann zudem auch speziell zur Risikostratifikation bei STEMI-Patienten nach erfolgreicher PCI angewendet werden.

Mit Blick auf die vorliegende Arbeit lassen die hier präsentierten Ergebnisse erhebliche Zweifel an der Validität des bisher für STEMI-Patienten allgemein präferierten TIMI Risk Score aufkommen. So demonstrieren die erhobenen Daten hinsichtlich der Risikobewertung eindeutig eine Diskrepanz zwischen dem TIMI Risk Score und der Kurzzeitprognose in einzelnen Untergruppen. Während z. B. bei STEMI-Patienten mit einem

CTO_{NIRA} im medialen Abschnitt die Krankenhaussterblichkeit bei vergleichsweise niedrigen 19,0 % lag, betrug der durchschnittliche TIMI Risk Score in dieser Gruppe 5,43 Punkte und war damit im Vergleich zu den anderen Gefäßabschnitten der höchste aller Werte. Dagegen wies die Gruppe der STEMI-Patienten mit CTO_{NIRA} in einem proximalen Gefäßabschnitt bei einer extrem hohen Krankenhaussterblichkeit von 32,1 % im Durchschnitt einen vergleichsweise geringen TIMI Risk Score von 4,64 Punkten auf. Auch bei den STEMI-Patienten mit der allerhöchsten Sterblichkeit (CTO_{NIRA} in proximaler RCA bei Rechtsdominanz) war der TIMI Risk Score vergleichsweise niedrig (4,69 Punkte). Die aktuell in den Leitlinien erwähnten klinischen Risikoscores scheinen somit nicht ausreichend zu sein um vor allem Hochrisikopatienten mit STEMI adäquat zu identifizieren. Dabei erscheint es von großer Bedeutung, einen robusten Risikoscore für STEMI-Patienten zu entwickeln, der neben den klinischen Risikomerkmale vor allem auch möglichst allumfassend den Koronarstatus, mit besonderem Blick auf chronische Verschlüsse in Nicht-Infarkt-Gefäßen und den zugrundeliegenden Versorgungstyp, berücksichtigt. Ein idealer aber bisher nicht existenter Risikoscore müsste somit in der Lage sein, aus der Gruppe der STEMI-Patienten mit CTO_{NIRA} Patienten zu identifizieren, die ein besonders hohes Sterblichkeitsrisiko aufweisen.

Die Einteilung von Patienten in bestimmte Risikogruppen unter Zuhilfenahme von Risikoscores mit daraus hervorgehender Prognoseeinschätzung ist dabei im Hinblick auf eine optimierte Therapie, wie z. B. eine Rekanalisierung des chronisch verschlossenen Gefäßes im Verlauf, aber auch zum Erkennen der Grenzen einer Behandlung von Hochrisikopatienten von größter Bedeutung. In Patienten- und Angehörigengesprächen könnten verlässliche Scores zudem möglichst objektiv die Situation des Patienten erörtern und ein realistisches Bild der Prognose zeichnen. Dies würde einen wichtigen Beitrag zur gemeinsamen Therapieentscheidung leisten. Allerdings dürfen Scores dabei niemals als alleiniges Entscheidungskriterium aufgefasst werden, sondern sollten stets unter Berücksichtigung der Gesamtsituation des individuellen Patienten zu einem allumfassenden Therapiekonzept beitragen.

5.3.2 Risikobewertung im Rahmen der Qualitätssicherung

Bei den in dieser Untersuchung erfassten STEMI-Patienten einer universitätsmedizinischen Klinik der Supramaximalversorgung zeigte sich insgesamt eine vergleichsweise schlechte Prognose. So lag die Krankenhaussterblichkeit aller STEMI-Patienten der UMG mit 9,9 % deutlich höher als beispielsweise im FITT-STEMI-Gesamtprojekt mit 8,2 % (1.927 von 23.532 Patienten, exkl. Patienten der UMG; unveröffentlichte Daten aus FITT-STEMI; Stand 27.11.2016). Allerdings fällt auf, dass auch der durchschnittliche TIMI Risk Score in

der Universitätsmedizin Göttingen mit 4,14 Punkten deutlich höher lag als in der FITT-STEMI-Gesamtgruppe mit 3,83 Punkten. Dieser Sachverhalt hat eine enorme Bedeutung für die grundsätzliche Risikobewertung im Rahmen der Qualitätssicherung: Häufig wird ausschließlich das Patientenoutcome als Maßstab für die Qualität der erbrachten Leistung einer Klinik gewertet. Ohne eine Risikoadjustierung, die insbesondere Hochrisikopatienten exakt bewertet und berücksichtigt, schneiden vor allem Kliniken der Supramaximalversorgung in externen Vergleichen besonders schlecht ab. Nur eine auf einem überprüften und validen Risikoscore basierende Qualitätssicherung kann eine realistische und objektive Bewertung der Ergebnisqualität einzelner Zentren erlauben (Ohmann und Lefering 2002). Der TRS ist hier allerdings im Sinne einer adäquaten Prognoseeinschätzung bei Hochrisikopatienten mit STEMI zu ungenau. Mit Blick auf die erhobenen Ergebnisse in dieser Arbeit muss ein Score in der Lage sein, STEMI-Patienten möglichst exakt einzustufen und damit Hochrisikopatienten zu identifizieren, um aussagekräftige Qualitätsvergleiche zu ermöglichen. Die medizinische Qualitätssicherung erhält dabei insgesamt einen immer größeren Stellenwert in der Patientenversorgung, bisher existieren aber keine adäquaten Scores, die speziell Patienten mit STEMI objektiv einstufen. Die hier vorliegenden Ergebnisse sind daher auch für die gesetzliche Qualitätssicherung von größter Bedeutung, bei der bei STEMI-Patienten bisher weder die Angabe CTO_{NIRA} noch dessen Lokalisation oder der Versorgungstyp zur Risikobewertung erfasst wird.

5.4 Ausblick

Die hier präsentierten Ergebnisse zeigen eindrucksvoll die große Relevanz eines zusätzlich chronischen Verschlusses in einem Nicht-Infarkt-Gefäß für die Risikobewertung bei STEMI-Patienten.

Dabei fungierte die Datenerfassung dieser Arbeit als eine Art Pilotprojekt. Im Zuge dieser Untersuchung wurde der FITT-STEMI-Dokumentationsbogen (siehe Anhang, Kapitel 7.1, Abbildung 46 und 47) aktualisiert und um die Möglichkeit der prospektiven Erfassung chronischer Verschlüsse inklusive Segmentlokalisierung erweitert. Dies ermöglicht in Zukunft die Überprüfung der hier gewonnenen Ergebnisse an einem großen Kollektiv prospektiv erfasster STEMI-Patienten an über 50 PCI-Zentren in ganz Deutschland.

Eine robuste Bestätigung dieser Daten hätte dabei auch eine besondere Bedeutung für mögliche neue Therapieansätze. Durch Fortschritte im Bereich der Kathetertechniken sowie in der Entwicklung neuer Technologien ist es in Verbindung mit erfahrenen Untersuchern durchaus möglich, chronische Verschlüsse sicher zu rekanalisieren (Carlino et al. 2015). Dabei ist eine sorgfältige Auswahl der Patienten, die für eine auch weiterhin komplexe CTO-PCI in Frage kommen könnten, von größter Bedeutung. Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung konnten so STEMI-Patienten identifiziert werden, die möglicherweise in besonderem Maße von einer PCI des chronischen Verschlusses profitieren würden. Hinsichtlich der Koronarintervention gäbe es hierbei zwei mögliche Ansatzpunkte:

Auf der einen Seite könnte eine CTO-PCI bereits im Vorfeld eines STEMI präventiv wirken. So könnte bei CTO-Patienten mit einer Ischämiesymptomatik und nachgewiesenem vitalen Myokard durchaus eine Indikation zur elektiven Rekanalisation des chronischen Verschlusses gestellt werden (Sianos et al. 2012). Befände sich, wie in dieser Arbeit gezeigt, ein CTO in einem proximalen Gefäßabschnitt bzw. in der RCA bei einem Rechtsversorgungstyp, würde dies im Falle eines akuten STEMI zu einer außerordentlich schlechten Prognose führen. Auch ist davon auszugehen, dass sich unter der großen Zahl an prähospital verstorbenen STEMI-Patienten ein gewisser Anteil an Patienten mit einem solchen Koronarstatus befindet. Bei all diesen Patienten hätte eine elektive CTO-PCI neben einer Verbesserung der Symptomatik und LVEF eventuell einen zusätzlich protektiven Effekt für den Fall eines akuten Infarkts im weiteren Verlauf. Claessen et al. (2013) untersuchten bei KHK-Patienten ohne ACS den Einfluss des Zielgefäßes einer CTO-PCI auf die Langzeitsterblichkeit. Sie kamen dabei zu dem Ergebnis, dass eine erfolgreiche PCI eines CTO im RIVA bzw. im RCX mit einer verringerten Langzeitsterblichkeit einhergeht, eine erfolgreiche PCI eines CTO in der RCA aber keinen Über-

Lebensvorteil mit sich bringt. Demnach würde man eine CTO-Läsion der RCA eher als relativ benigne einstufen und dementsprechend zurückhaltender rekanalisieren. Mit den in der vorliegenden Arbeit präsentierten Ergebnissen konnte aber gezeigt werden, dass ein CTO in der RCA durchaus von großer Bedeutung für die Prognose sein kann. So war im Falle eines STEMI die Krankenhaussterblichkeit bei Patienten mit CTO_{NIRA} in der RCA besonders hoch. In diesem Setting präsentiert sich ein chronischer Verschluss der RCA als eine extrem maligne Läsion. Eine erfolgreiche CTO-PCI der RCA würde somit zwar laut Claessen et al. keinen direkten Überlebensvorteil bringen, könnte aber im Vorfeld eines potentiellen STEMI bei Risikopatienten präventiv wirken und damit die Prognose dieser Patienten gegebenenfalls erheblich positiv beeinflussen.

Zum anderen stellt sich die Frage nach der optimalen Akut-Behandlung von STEMI-Patienten mit CTO_{NIRA}. Die aktuellen Leitlinien empfehlen bisher bei hämodynamisch stabilen STEMI-Patienten ausschließlich eine primäre PCI des Infarktgefäßes (Steg et al. 2012). Aufgrund der erhöhten Krankenhaus- und 30-Tage-Sterblichkeit könnte aber eine frühzeitige erfolgreiche Therapie des CTO_{NIRA} einen Einfluss auf die Prognose dieser STEMI-Patienten haben (O'Connor et al. 2015). Eventuell würde sich hier bei ausgewählten STEMI-Patienten mit besonders hohem Sterblichkeitsrisiko, also vor allem Patienten mit CTO_{NIRA} in proximalen Abschnitten bzw. in der RCA, auch eine zusätzliche Rekanalisation des chronischen Verschlusses während der primären PCI anbieten. Allerdings ist gerade im Rahmen eines akuten STEMI davon auszugehen, dass bei einer potentiellen primären Mehrgefäß-PCI die Erfolgsrate einer CTO-Revaskularisierung insgesamt schlechter ausfallen würde und die Kombination aus speziellem CTO-Draht und voll antikoaguliertem Patienten ein weitaus größeres Interventions- und Kontrastmittel-Nephropathierisiko mit sich bringt (Mukherjee und Roffi 2012). Bisher existieren zu dieser speziellen Situation bei STEMI-Patienten mit CTO_{NIRA} kaum robuste Daten. Während Cavender et al. keinen Überlebensvorteil bei Patienten fanden, die im Rahmen der primären PCI bei STEMI mit MVD, aber ohne CTO eine komplette Behandlung aller betroffene Gefäße erfuhren (Cavender et al. 2009), konnten Wald et al. zeigen, dass eine zusätzliche präventive PCI aller Gefäße während der primären PCI bei STEMI mit MVD das Risiko des Auftretens weiterer kardialer Ereignisse signifikant reduziert (Wald et al. 2013). Bezugnehmend auf STEMI-Patienten mit CTO_{NIRA} kamen Gruppen aus Italien (Valenti et al. 2014) sowie aus China (Yang et al. 2013) im Rahmen kleinerer Studien mit nur sehr geringen Patientenzahlen zu dem Ergebnis, dass eine erfolgreiche CTO-PCI innerhalb von 30 Tagen im Anschluss an die primäre STEMI-PCI (sog. *staged* PCI) mit einem verbesserten Langzeitüberleben assoziiert sei. Die erst kürzlich veröffentlichte EXPLORE-Studie konnte diese Ergebnisse, erstmals an einem randomisierten Patienten-

kollektiv (STEMI-Patienten mit CTO_{NIRA} und *staged* CTO-PCI innerhalb von sieben Tagen vs. STEMI-Patienten mit CTO_{NIRA} aber ohne CTO-PCI) untersucht, nicht bestätigen (Henriques et al. 2016). Es konnte kein Vorteil mit Blick auf die Endpunkte (LVEF und *major adverse coronary events* nach 4 Monaten) bei den Patienten der CTO-PCI Gruppe ermittelt werden. Lediglich in einer Untergruppe (Patienten mit CTO_{NIRA}-Lokalisation im RIVA) konnte eine signifikant erhöhte LVEF nach CTO-PCI im Vergleich zu der Gruppe ohne CTO-PCI eruiert werden. Insgesamt weist diese Studie aber einige Limitationen auf (geringe Patientenzahl (n = 304), geringe CTO-PCI Erfolgsrate von 73 %, teilweise Ausschluss von Hochrisikopatienten mit z. B. Schock oder prähospitaler Reanimation). Hier müssen dringend weitere Untersuchungen erfolgen, die vor allem auch Hochrisikopatienten einschließen, um ein klares Therapiekonzept bei den STEMI-Patienten mit CTO_{NIRA} zu gewährleisten.

Mit Blick auf die präsentierten Ergebnisse sollte jedoch, unabhängig von der Frage des Zeitpunkts der CTO-Intervention, die Indikation zur Therapie des CTO_{NIRA} wie bereits erwähnt maßgeblich von einer individuellen Risikobewertung mit Berücksichtigung des detaillierten Koronarstatus aber auch der allgemeinen Patientensituation abhängen.

5.5 Limitationen

Die Patienten für die vorliegende Single-Center-Untersuchung wurden im Rahmen des FITT-STEMI-Projektes rekrutiert. Die Basisdaten der STEMI-Patienten wurden dabei prospektiv auf der Grundlage eines Dokumentationsbogens systematisch erfasst. Es muss beachtet werden, dass für das Projekt ausschließlich STEMI-Patienten registriert wurden, die lebend die Universitätsmedizin Göttingen erreicht haben. Zudem wurden für die vorliegende Auswertung STEMI-Patienten mit Zustand nach Koronarbypass-Operation von der Analyse ausgeschlossen. Es kann somit nicht ausgeschlossen werden, dass sich aufgrund des mutmaßlich höheren Risikoprofils gerade unter den prähospital verstorbenen STEMI-Patienten, wie auch unter den STEMI-Patienten mit CABG, eine relevante Anzahl an Patienten mit CTO_{NIRA} befand. Durch diese Selektion konnten somit in der Untersuchung sehr wahrscheinlich nicht alle STEMI-Patienten mit CTO_{NIRA} in die Analyse einbezogen werden.

Die koronarangiographischen Daten der vorliegenden Untersuchung basieren auf Befunden, die im Rahmen der akuten STEMI-Behandlung erhoben wurden. Dabei ist es möglich, dass in diesem Fall der Stenosegrad einzelner Läsionen überschätzt wurde (Hanratty et al. 2002). Dies könnte gegebenenfalls zu der vergleichsweise günstigen

Prognose der STEMI-Patienten mit MVD ohne CTO_{NIRA} beigetragen haben (Claessen et al. 2009).

Für die vorliegende Analyse wichtige koronarangiographische und elektrokardiographische Informationen, die nicht mit Hilfe des Original-Dokumentationsbogens registriert werden konnten, mussten retrospektiv auf Basis der Katheterbefundberichte und der EKG-Befunde erfasst werden. Hierbei wurden diese retrospektiv gewonnenen Daten der STEMI-Patienten mit CTO_{NIRA} bei jedem einzelnen Patienten systematisch anhand der Originalbefunde überprüft und weitere Details, wie z. B. die Segmentlokalisierung des CTO_{NIRA} und die Kollateralisierungspfade, anhand der Katheterfilme erfasst und bewertet. Bei einigen Patienten mit CTO_{NIRA} konnte das Verschlussalter allerdings nicht sicher bestimmt werden. Nach sorgfältiger Begutachtung der Verschlussmorphologie und der anamnestischen Angaben wurden dabei alle als *true*-CTO mit einer angenommenen Verschlussdauer ≥ 3 Monate charakterisierten Läsionen als CTO_{NIRA} gewertet.

Des Weiteren ist anzumerken, dass lediglich 81 % aller STEMI-Patienten mit CTO_{NIRA} tatsächlich mit einer primären PCI behandelt wurden. Die Art der jeweiligen Therapie hatte dabei auch einen Einfluss auf die Prognose. So lag die Krankenhaussterblichkeit der STEMI-Patienten mit CTO_{NIRA} bei einer Akutbehandlung mit PCI bei 25,3 % und bei den STEMI-Patienten mit CTO_{NIRA} ohne durchgeführte primäre PCI bei 28,6 %.

Der Anteil der erfassten Patienten mit CTO an der Gesamtzahl der STEMI lag ungefähr vergleichbar hoch wie in anderen Studien. Allerdings waren einige Untergruppen der Patienten mit CTO_{NIRA} zu klein, um statistisch aussagekräftige Ergebnisse zu erzielen.

Zudem konnten nicht alle Patientendaten vollständig erfasst werden. Es finden sich einige Datenlücken im Bereich des 30-Tage-Follow-ups und der LV-Ejektionsfraktion. Darüberhinaus wurde der Einfluss eines CTO_{NIRA} bei STEMI auf die Langzeitmortalität im Sinne eines 1-Jahres-Follow-ups in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht.

Die aufgezeigten Limitationen machen deutlich, dass die hier präsentierten Ergebnisse künftig multizentrisch und prospektiv an einem größeren STEMI-Kollektiv überprüft und validiert werden müssen.

6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Untersuchung wurde bei 1.247 konsekutiven Patienten mit akutem ST-Strecken-Hebungsinfarkt (STEMI) die Bedeutung eines zusätzlich chronischen Verschlusses in einem Nicht-Infarkt-Gefäß (CTO_{NIRA}) systematisch geprüft.

Übereinstimmend mit früheren Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass ein CTO_{NIRA} bei STEMI-Patienten nicht selten ist: Jeder zehnte in die Universitätsmedizin Göttingen mit STEMI eingelieferte Patient wies zusätzlich zum Akut-Verschluss einen chronischen Verschluss in einem Nicht-Infarkt-Gefäß auf. STEMI-Patienten mit CTO_{NIRA} hatten dabei eine deutlich höhere Krankenhaussterblichkeit als STEMI-Patienten mit Mehrgefäß-erkrankung ohne CTO_{NIRA} (26,8 % vs. 9,8 %).

Es hat sich gezeigt, dass die Lokalisation des CTO_{NIRA} von größter Bedeutung für die Prognose ist. So fand sich bei STEMI-Patienten mit CTO_{NIRA} in der RCA sowie bei STEMI-Patienten mit einem CTO_{NIRA} in einem proximalen Gefäßabschnitt jeweils eine besonders hohe Krankenhaussterblichkeit. Ein chronischer Verschluss in der proximalen RCA bei Rechtsversorgungstyp ging in der vorliegenden Untersuchung mit der weitaus höchsten Sterblichkeit (42,3 %) einher und konnte als unabhängiger Prädiktor der Krankenhaussterblichkeit bei STEMI-Patienten mit CTO_{NIRA} identifiziert werden.

Darüber hinaus spielt auch die Kollateralversorgung bei STEMI-Patienten mit CTO_{NIRA} eine prognostisch relevante Rolle. Besonderes Interesse galt dabei STEMI-Patienten mit einer Kollateralversorgung des CTO -Gebietes über das vom akuten Infarkt betroffene Koronargefäß als Donor-Arterie. Bemerkenswerterweise wiesen hierbei Patienten mit einem Kollateralabgang im Infarktgefäß proximal des akuten Verschlusses eine deutlich höhere Sterblichkeit auf als Patienten mit Kollateralabgang distal des akuten Verschlusses.

Bei STEMI-Patienten stellt somit ein CTO_{NIRA} ein erhebliches zusätzliches Sterblichkeitsrisiko dar. Nach den Ergebnissen dieser Arbeit wird dies jedoch nicht durch etablierte Risikoscores differenziert wiedergespiegelt. Trotz höchster Krankenhaussterblichkeit hatten Patienten mit CTO_{NIRA} in der proximalen RCA bei Rechtsversorgungstyp einen vergleichsweise niedrigen TIMI Risk Score. Künftig sollte bei STEMI-Patienten das Vorhandensein eines zusätzlich chronischen Verschlusses in einem Nicht-Infarkt-Gefäß bei der Risikobewertung berücksichtigt werden. Dabei ist die Erhebung des kompletten Koronarstatus inklusive detaillierter CTO_{NIRA} -Lokalisation unter Berücksichtigung von Koronarversorgungstyp und Kollateralstatus von immenser Bedeutung. Dies sollte auch bei der Risiko-Adjustierung in der gesetzlichen Qualitätssicherung Beachtung finden.

FiTT-STEMI-Dokumentationsbogen (Verlauf)

ID-PCI Klinik lfd. Nummer

Patient

Geburtsdatum Alter m w

Hospital - Verlauf

Ejektionsfraktion % (n. Simpson) Datum EF nicht durchgeführt

Verlegung (in Nicht-PCI-Klinik) ja nein Datum ggf. übernehmende Einrichtung:

Entlassung aus PCI-Klinik bzw. Nicht-PCI-Klinik ja nein Datum PLZ /Ort

Tod im Krankenhaus ja nein Datum Todesursache kardial nichtkardial unbekannt

30 - Tage - Follow-Up Patientenkontakt Telefonkontakt indirekt (über Hausarzt) Patient lost

Medikation

<input type="checkbox"/> ASS	<input type="checkbox"/> Beta-Blocker	<input type="checkbox"/> Diuretikum	<input type="checkbox"/> Lipidsenker
<input type="radio"/> keine	<input type="checkbox"/> Clopid./P2Y-Inhib.	<input type="checkbox"/> Nitrat	<input type="checkbox"/> Ca-Antagonist
<input type="checkbox"/> Marcum./Thromb-Inhib.	<input type="checkbox"/> ACE-Hemmer	<input type="checkbox"/> AT-1-Blocker	<input type="radio"/> keine Angabe möglich

Nikotin ja nein

NYHA I II III IV

Ejektionsfraktion % (n. Simpson) Datum EF nicht durchgeführt

Re- Infarkt ja nein Datum

Re- Intervention (Infarktgefäß) ja nein Datum

Re- Intervention (anderes Gefäß) ja nein Datum

Bypass- OP ja nein Datum

Tod ja nein Datum Todesursache kardial nichtkardial unbekannt

1 - Jahr - Follow-Up Patientenkontakt Telefonkontakt indirekt (über Hausarzt) Patient lost

Medikation

<input type="checkbox"/> ASS	<input type="checkbox"/> Beta-Blocker	<input type="checkbox"/> Diuretikum	<input type="checkbox"/> Lipidsenker
<input type="radio"/> keine	<input type="checkbox"/> Clopid./P2Y-Inhib.	<input type="checkbox"/> Nitrat	<input type="checkbox"/> Ca-Antagonist
<input type="checkbox"/> Marcum./Thromb-Inhib.	<input type="checkbox"/> ACE-Hemmer	<input type="checkbox"/> AT-1-Blocker	<input type="radio"/> keine Angabe möglich

Nikotin ja nein

NYHA I II III IV

Ejektionsfraktion % (n. Simpson) Datum EF nicht durchgeführt

Re- Infarkt ja nein Datum

Re- Intervention (Infarktgefäß) ja nein Datum

Re- Intervention (anderes Gefäß) ja nein Datum

Bypass- OP ja nein Datum

Tod ja nein Datum Todesursache kardial nichtkardial unbekannt

Patienteneinwilligung

Einverständniserklärung für 30 Tage - und 1 Jahr Follow-Up-Kontaktaufnahme liegt vor: ja nein

Einverständnis für Überprüfung der Datenqualität durch einen der Schweigepflicht unterliegenden Mitarbeiter: ja nein

Freitext (Follow-up):

Abbildung 47: Aktueller FiTT-STEMI-Dokumentationsbogen (Stand 10/2016, Seite 2/2; (Scholz et al. 2012))

7.2 Angiographischer Beispielbefund

Die folgenden Abbildungen zeigen beispielhaft einen Koronarangiographiebefund eines Patienten mit MVD +1CTO_{NIRA}. Dargestellt ist ein CTO_{NIRA} in Segment 1 der RCA mit Brückenkollateralen (Abb. 48) und ein akuter Verschluss in Segment 7 des RIVA (Abb. 49 und 50) bei Rechtsversorgungstyp. Zudem ist eine ausgeprägte interkoronare (septal und epikardial) Kollateralisierung zu erkennen (Rentrop Score 2, CC *grade* 2; Abb. 51).

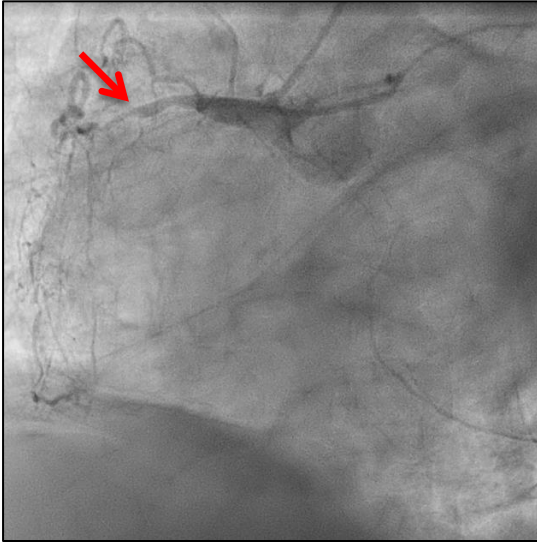


Abbildung 48: CTO in Segment 1 der RCA mit Brückenkollateralen (Projektion: 60° LAO)

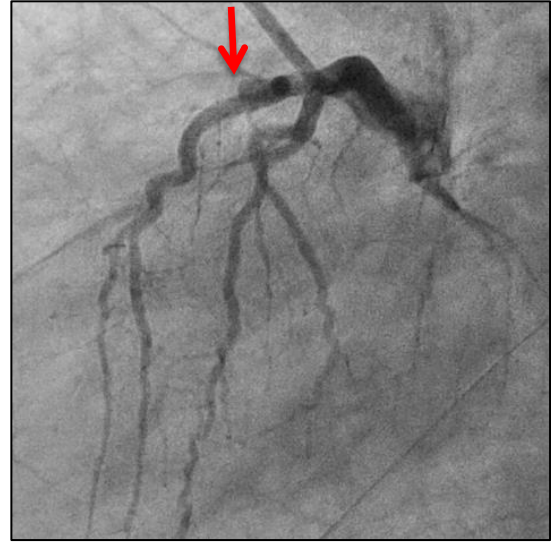


Abbildung 49: Akuter Verschluss in Segment 7 des RIVA (Projektion: 90° LAO)

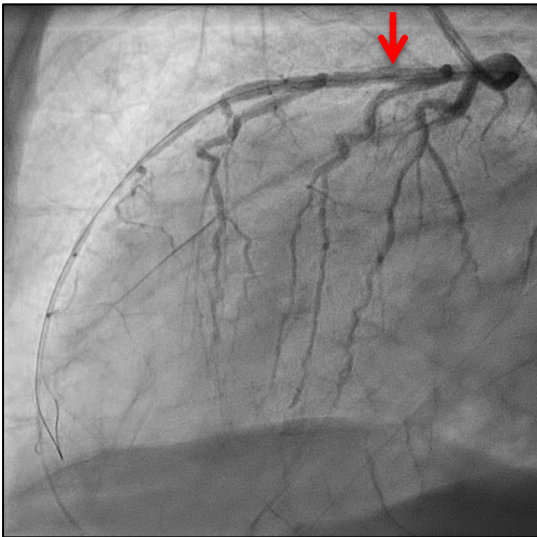


Abbildung 50: Akuter Verschluss in Segment 7 des RIVA nach Draht-Rekanalisation (Projektion: 90° LAO)

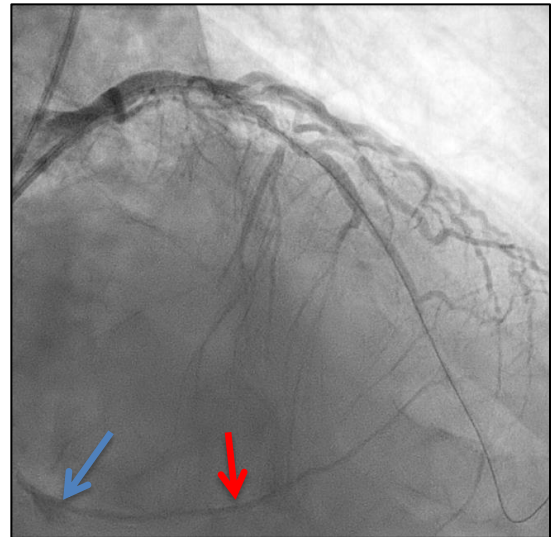


Abbildung 51: Interkoronare Kollaterale (roter Pfeil) via vormals verschlossenem RIVA nach Rekanalisation mit Darstellung der peripheren RCA (blauer Pfeil, Projektion: 20° RAO, kranial gekippt)

7.3 Basischarakteristika der Gesamtgruppe

Tabelle 16: Basischarakteristika der Gesamtgruppe und bei Ein- und Mehrgefäß-KHK mit und ohne CTO_{NIRA}

		Alle STEMI-Patienten n=1.247	fehlende Daten	ZVD (n=96)	SVD (n=342)	MVD - CTO (n=681)	MVD + 1 CTO (n=108)	MVD + >1 CTO (n=15)	MVD + CTO (n=123)	p-Wert MVD-CTO vs. MVD+CTO
EKG (Infarktlokalisierung)	Vorderwand	540 (43%)		43 (45%)	160 (47%)	284 (42%)	47 (44%)	4 (27%)	51 (41%)	0,153
	Hinterwand	583 (47%)		37 (39%)	154 (45%)	336 (49%)	44 (41%)	9 (60%)	53 (43%)	
	Lateral	84 (7%)		9 (9%)	17 (5%)	44 (6%)	13 (12%)	1 (7%)	14 (11%)	
	LSB	40 (3%)		7 (7%)	11 (3%)	17 (2%)	4 (4%)	1 (7%)	5 (4%)	
Frauen	377 (30%)		33 (34%)	124 (36%)	195 (29%)	20 (19%)	4 (27%)	24 (20%)	0,036	
Männer	870 (70%)		63 (66%)	218 (64%)	486 (71%)	88 (81%)	11 (73%)	99 (80%)		
Durchschnittsalter (± SD)	64,2 ± 13,7		59,4 ± 16,8	60,8 ± 13,7	66,1 ± 12,9	66,2 ± 11,9	67,1 ± 14,1	66,3 ± 12,2	0,836	
Patienten > 80 Jahre	150 (12%)		11 (11%)	32 (9%)	85 (12%)	18 (17%)	2 (13%)	20 (16%)	0,252	
BMI (Kg/m ² , Mittelwert)	27,3 ± 4,42	16 (1,3%)	27,1 ± 5,21	27,3 ± 4,54	27,2 ± 4,38	27,8 ± 3,57	26,6 ± 3,48	27,6 ± 3,58	0,316	
Arterielle Hypertonie	778 (62%)		51 (53%)	186 (54%)	461 (68%)	65 (60%)	11 (73%)	76 (62%)	0,201	
Diabetes mellitus	237 (19%)		12 (13%)	46 (13%)	138 (20%)	36 (33%)	5 (33%)	41 (33%)	0,001	
Frühere Angina Pectoris	404 (32%)		25 (26%)	110 (32%)	232 (34%)	29 (27%)	8 (53%)	37 (30%)	0,389	
Hyperlipidämie	402 (32%)		22 (23%)	99 (29%)	239 (35%)	33 (31%)	7 (47%)	40 (33%)	0,581	
Positive Familienanamnese	274 (22%)		16 (17%)	87 (25%)	148 (22%)	17 (16%)	5 (33%)	22 (18%)	0,336	
Raucher/in	529 (42%)		30 (31%)	167 (49%)	284 (42%)	43 (40%)	5 (33%)	48 (39%)	0,579	
Anamnestisch Myokardinfarkt	158 (13%)		5 (5%)	23 (7%)	106 (16%)	18 (17%)	5 (33%)	23 (19%)	0,383	
Anamnestisch Apoplex	76 (6%)		2 (2%)	21 (6%)	41 (6%)	12 (11%)	0	12 (10%)	0,124	
Vorherige PCI	146 (12%)		4 (4%)	26 (8%)	95 (14%)	14 (13%)	5 (33%)	19 (15%)	0,661	
Bekannte Niereninsuffizienz	111 (9%)		10 (10%)	32 (9%)	53 (8%)	14 (13%)	2 (13%)	16 (13%)	0,057	
LV-Ejektionsfraktion (im KHS)	47,6 ± 9,66	334 (27%)	50,2 ± 11,0	48,3 ± 8,66	48,0 ± 9,37	42,2 ± 9,98	37,2 ± 14,2	41,7 ± 10,6	< 0,001	
TIMI Risk Score	Mittelwert	4,14 ± 2,49		3,90 ± 2,50	3,75 ± 2,38	4,23 ± 2,49	4,86 ± 2,63	5,27 ± 1,98	4,91 ± 2,56	0,009
	0 - 2	365 (29%)		33 (34%)	122 (36%)	190 (28%)	19 (18%)	0	19 (15%)	0,011
	3 - 4	383 (31%)		28 (29%)	108 (32%)	208 (31%)	31 (29%)	7 (47%)	38 (31%)	
	5 - 8	421 (34%)		29 (30%)	99 (29%)	239 (35%)	46 (43%)	6 (40%)	52 (42%)	
	> 8	78 (6%)		6 (6%)	13 (4%)	44 (6%)	12 (11%)	2 (13%)	14 (11%)	
Präklinische Reanimation	134 (11%)		7 (7%)	37 (11%)	68 (10%)	17 (16%)	4 (27%)	21 (17%)	0,021	
Kardiogener Schock	198 (16%)		9 (9%)	47 (14%)	99 (15%)	34 (31%)	7 (47%)	41 (33%)	<0,001	
Rufbereitschaft	726 (58%)		54 (56%)	187 (55%)	404 (59%)	68 (63%)	10 (67%)	78 (63%)	0,394	
Primärtransport	762 (61%)		49 (51%)	213 (62%)	423 (62%)	65 (60%)	9 (60%)	74 (60%)	0,681	
Angiographische Befunde:										
Anzahl betroffener Koronargefäße	0	96 (8%)		96 (100%)	-	-	-	-	-	-
	1	342 (27%)		-	342 (100%)	-	-	-	-	-
	2	355 (28%)		-	-	334 (49%)	21 (19%)	-	21 (17%)	<0,001
	3	437 (35%)		-	-	340 (50%)	84 (78%)	13 (87%)	97 (79%)	
	LMCA	12 (1%)		-	-	7 (1%)	3 (3%)	2 (13%)	5 (4%)	
	Keine Koro	5 (0,4%)		-	-	-	-	-	-	
CTO in NIRA	123 (9,9%)		-	-	-	108 (100%)	15 (100%)	123 (100%)		
CTO-Lokalisation										
RCA						52 (48%)	10 (67%)	62 (50%)	-	
RCX						33 (31%)	11 (73%)	44 (36%)	-	
RIVA						23 (21%)	11 (73%)	34 (28%)	-	
PCI durchgeführt:	990 (79%)		0	299 (87%)	596 (88%)	87 (81%)	8 (53%)	95 (77%)	0,003	
STEMI-Gefäß (culprit lesion)	RIVA	438 (44%)		-	157 (53%)	245 (41%)	35 (40%)	1 (13%)	36 (38%)	0,028
	RCA	410 (41%)		-	108 (36%)	266 (45%)	31 (36%)	5 (63%)	36 (38%)	
	RCX	138 (14%)		-	34 (11%)	83 (14%)	19 (22%)	2 (25%)	21 (22%)	
	LMCA	4 (0,4%)		-	-	2 (0,3%)	2 (2%)	-	2 (2%)	
TIMI Grade Flow Vor-PCI	0 - 2	955 (96%)		-	286 (96%)	575 (96%)	86 (99%)	8 (100%)	94 (99%)	0,203
	3	35 (4%)		-	13 (4%)	21 (4%)	1 (1%)	0	1 (1%)	
TIMI Grade Flow Nach-PCI	0 - 2	72 (7%)		-	26 (9%)	35 (6%)	11 (13%)	0	11 (12%)	0,038
	3	918 (93%)		-	273 (91%)	561 (94%)	76 (87%)	8 (100%)	84 (88%)	
contact-to-balloon-Zeit (min)	111		-	107	112	114	99	114	0,53	
Tod im Krankenhaus	123 (9,9%)	4 (0,3%)	5 (5,2%)	16 (4,7%)	67 (9,8%)	28 (25,9%)	5 (33,3%)	33 (26,8%)	<0,001	
Tod innerhalb von 30 Tagen	135 (10,8%)	115 (9,2%)	7 (7,4%)	19 (5,6%)	73 (10,7%)	29 (26,9%)	5 (33,3%)	34 (27,6%)	<0,001	

7.4 Basischarakteristika nach CTO-Gefäßlokalisierung

Tabelle 17: Basischarakteristika aller STEMI-Patienten mit einem CTO_{NIRA} in der Gesamtgruppe und nach CTO-Gefäßlokalisierung

		MVD + 1 CTO (n=108)	CTO RCA (n=52)	CTO RIVA (n=23)	CTO RCX (n=33)	p-Wert
EKG (Infarktlokalisierung)	Vorderwand	47 (44%)	30 (58%)	2 (9%)	15 (45%)	0,002
	Hinterwand	44 (41%)	12 (23%)	16 (70%)	16 (48%)	
	Lateral	13 (12%)	8 (15%)	4 (17%)	1 (3%)	
	LSB	4 (4%)	2 (4%)	1 (4%)	1 (3%)	
Frauen		20 (19%)	5 (10%)	5 (22%)	10 (30%)	0,052
Männer		88 (81%)	47 (90%)	18 (78%)	23 (70%)	
Durchschnittsalter ± Standardabweichung		66,2 ± 11,9	62,9 ± 11,4	67,1 ± 11,5	70,9 ± 11,1	0,002
Patienten > 80 Jahre		18 (17%)	5 (10%)	4 (17%)	9 (27%)	0,103
BMI (Kg/m ² , Mittelwert)		27,8 ± 3,57	27,5 ± 3,6	27,7 ± 3,7	28,2 ± 3,39	0,416
Arterielle Hypertonie		65 (60%)	33 (63%)	13 (57%)	19 (58%)	0,796
Diabetes mellitus		36 (33%)	18 (35%)	5 (22%)	13 (39%)	0,372
Frühere Angina Pectoris		29 (27%)	15 (29%)	6 (26%)	8 (24%)	0,892
Hyperlipidämie		33 (31%)	13 (25%)	9 (39%)	11 (33%)	0,433
Positive Familienanamnese		17 (16%)	7 (13%)	4 (17%)	6 (18%)	0,819
Raucher/in		43 (40%)	25 (48%)	10 (43%)	8 (24%)	0,084
Anamnestisch Myokardinfarkt		18 (17%)	10 (19%)	3 (13%)	5 (15%)	0,772
Anamnestisch Apoplex		12 (11%)	4 (8%)	1 (4%)	7 (21%)	0,078
Vorherige PCI		14 (13%)	6 (12%)	4 (17%)	4 (12%)	0,773
Bekannte Niereninsuffizienz		14 (13%)	8 (15%)	1 (4%)	5 (15%)	0,382
LV-Ejektionsfraktion (im Krankenhaus)		42,2 ± 10,0	42,9 ± 9,5	42,4 ± 10,4	40,9 ± 10,3	0,668
TIMI Risk Score	Mittelwert	4,86 ± 2,63	4,9 ± 2,59	4,61 ± 2,43	4,97 ± 2,8	0,843
	0 - 2	19 (18%)	8 (15%)	5 (22%)	6 (18%)	
	3 - 4	31 (29%)	17 (33%)	8 (35%)	6 (18%)	
	5 - 8	46 (43%)	20 (38%)	9 (39%)	17 (52%)	
	> 8	12 (11%)	7 (13%)	1 (4%)	4 (12%)	
Präklinische Reanimation		17 (16%)	8 (15%)	3 (13%)	6 (18%)	0,87
Kardiogener Schock		34 (31%)	18 (35%)	7 (30%)	9 (27%)	0,771
Rufbereitschaft		68 (63%)	36 (69%)	9 (39%)	23 (70%)	0,028
Primärtransport		65 (60%)	30 (58%)	15 (65%)	20 (61%)	0,827
Angiographische Befunde:						
Anzahl betroffener Koronargefäße	0	-	-	-	-	-
	1	-	-	-	-	-
	2	21 (19%)	10 (19%)	5 (22%)	6 (18%)	0,364
	3	84 (78%)	41 (79%)	16 (70%)	27 (82%)	
	LMCA	3 (3%)	1 (2%)	2 (9%)	0	
CTO-Lokalisation	RCA	52 (48%)				-
	RCX	33 (31%)				-
	RIVA	23 (21%)				-
Versorgungstyp	Rechts	97 (90%)	42 (81%)	22 (96%)	33 (100%)	0,01
	Links	11 (10%)	10 (19%)	1 (4%)	0	
Kollateralen		92 (85%)	47 (90%)	20 (87%)	25 (76%)	0,174
PCI durchgeführt:		87 (81%)	39 (75%)	21 (91%)	27 (82%)	0,252
STEMI-Gefäß (culprit lesion)	RIVA	35 (40%)	23 (59%)	-	12 (44%)	<0,001
	RCA	31 (36%)	-	16 (76%)	15 (56%)	
	RCX	19 (22%)	15 (38%)	4 (19%)	-	
	LMCA	2 (2%)	1 (3%)	1 (5%)	0	
TIMI Grade Flow Vor-PCI	0 - 2	86 (99%)	38 (97%)	21 (100%)	27 (100%)	0,537
	3	1 (1%)	1 (3%)	0	0	
TIMI Grade Flow Nach-PCI	0 - 2	11 (13%)	6 (15%)	0	5 (19%)	0,126
	3	76 (87%)	33 (85%)	21 (100%)	22 (81%)	
Tod im Krankenhaus		28 (25,9%)	16 (30,8%)	5 (21,7%)	7 (21,2%)	0,541
Tod innerhalb von 30 Tagen		29 (26,9%)	17 (32,7%)	5 (21,7%)	7 (21,2%)	0,418

Tabelle 18: Basischarakteristika aller STEMI-Patienten mit einem CTO_{NIRA}: Lokalisation in Segment 1 der RCA bei Rechtsversorgungstyp vs. alle anderen STEMI-Patienten mit einem CTO_{NIRA}

		MVD + 1 CTO (n=108)	CTO RCA Segment 1 bei Rechtsver- sorgungstyp (n=26)	Alle anderen CTO Lokalisationen (n=82)	p-Wert
EKG (Infarktlokalisierung)	Vorderwand	47 (44%)	15 (58%)	32 (39%)	0,074
	Hinterwand	44 (41%)	5 (19%)	39 (48%)	
	Lateral	13 (12%)	5 (19%)	8 (10%)	
	LSB	4 (4%)	1 (4%)	3 (4%)	
Frauen		20 (19%)	2 (8%)	18 (22%)	0,103
Männer		88 (81%)	24 (92%)	64 (78%)	
Alter ± Standardabweichung	Mittelwert	66,2 ± 11,9	60,9 ± 11,2	67,9 ± 11,6	0,009
Patienten > 80 Jahre		18 (17%)	3 (12%)	15 (18%)	0,421
BMI (Kg/m ²)	Mittelwert	27,8 ± 3,57	28,3 ± 3,52	27,6 ± 3,57	0,418
Arterielle Hypertonie		65 (60%)	15 (58%)	50 (61%)	0,766
Diabetes mellitus		36 (33%)	9 (35%)	27 (33%)	0,874
Frühere Angina Pectoris		29 (27%)	8 (31%)	21 (26%)	0,605
Hyperlipidämie		33 (31%)	6 (23%)	27 (33%)	0,342
Positive Familienanamnese		17 (16%)	3 (12%)	14 (17%)	0,5
Raucher/in		43 (40%)	12 (46%)	31 (38%)	0,449
Anamnestisch Myokardinfarkt		18 (17%)	4 (15%)	14 (17%)	0,84
Anamnestisch Apoplex		12 (11%)	3 (12%)	9 (11%)	0,937
Vorherige PCI		14 (13%)	3 (12%)	11 (13%)	0,804
Bekannte Niereninsuffizienz		14 (13%)	5 (19%)	9 (11%)	0,275
LV-Ejektionsfraktion (im Krankenhaus)	Mittelwert	42,2 ± 10,0	43,5 ± 8,4	41,8 ± 10,4	0,792
TIMI Risk Score	Mittelwert	4,86 ± 2,63	4,69 ± 1,86	4,91 ± 2,82	0,362
	0 - 2	19 (18%)	3 (12%)	16 (20%)	
	3 - 4	31 (29%)	9 (35%)	22 (27%)	
	5 - 8	46 (43%)	13 (50%)	33 (40%)	
	> 8	12 (11%)	1 (4%)	11 (13%)	
Präklinische Reanimation		17 (16%)	6 (23%)	11 (13%)	0,238
Kardiogener Schock		34 (31%)	12 (46%)	22 (27%)	0,065
Rufbereitschaft		68 (63%)	15 (58%)	53 (65%)	0,523
Primärtransport		65 (60%)	16 (62%)	49 (60%)	0,871
Angiographische Befunde:					
Anzahl betroffener Koronargefäße	0	-	-	-	0,215
	1	-	-	-	
	2	21 (19%)	2 (8%)	19 (23%)	
	3	84 (78%)	23 (88%)	61 (74%)	
	LMCA	3 (3%)	1 (4%)	2 (2%)	
CTO-Lokalisation	RCA	52 (48%)	26 (100%)	26 (32%)	-
	RCX	33 (31%)	0	33 (40%)	
	RIVA	23 (21%)	0	23 (28%)	
Versorgungstyp	Rechts	97 (90%)	26 (100%)	71 (87%)	-
	Links	11 (10%)	0	11 (13%)	
Kollateralen		92 (85%)	24 (92%)	68 (83%)	0,241
PCI durchgeführt:		87 (81%)	18 (69%)	69 (84%)	0,094
STEMI-Gefäß (<i>culprit lesion</i>)	RIVA	35 (40%)	11 (61%)	24 (35%)	0,005
	RCA	31 (36%)	-	31 (45%)	
	RCX	19 (22%)	6 (33%)	13 (19%)	
	LMCA	2 (2%)	1 (6%)	1 (1%)	
TIMI Grade Flow Vor-PCI	0 - 2	86 (99%)	18 (100%)	68 (99%)	0,607
	3	1 (1%)	0	1 (1%)	
TIMI Grade Flow Nach-PCI	0 - 2	11 (13%)	4 (22%)	7 (10%)	0,17
	3	76 (87%)	14 (78%)	62 (90%)	
Tod im Krankenhaus		28 (25,9%)	11 (42,3%)	17 (20,7%)	0,029
Tod innerhalb von 30 Tagen		29 (26,9%)	12 (46,2%)	17 (20,7%)	0,011

Tabelle 19: Endgültiges Ergebnis der *backward stepwise*-Modell-Konstruktion nach 19 Schritten; Übersicht über alle in diesem multivariaten Modell berücksichtigten Variablen

Variable	Wald stat.	Wald p	Score stat.	Score p	Var. Status
Raucher/in	4,153897	0,041539			In
Alter	4,016391	0,045060			In
Z. n. PCI	6,205850	0,012733			In
Kardiogener Schock	21,334431	0,000004			In
CTO in Segment 1 der RCA bei Rechtsversorgungstyp	4,580534	0,032337			In
Arterielle Hypertonie			2,788559	0,094940	Out
Präklinische Reanimation			2,634740	0,104549	Out
EKG Infarktlokalisierung: Hinterwand			1,069899	0,300968	Out
Versorgungstyp			1,758971	0,184753	Out
Q-Zacke			0,287379	0,591905	Out
Niereninsuffizienz			0,414569	0,519659	Out
Anamnestisch Myokardinfarkt			0,381290	0,536914	Out
Hyperlipidämie			0,272860	0,601420	Out
Frühere Angina Pectoris			0,462779	0,496328	Out
Positive Familienanamnese			0,022815	0,879938	Out
EKG Infarktlokalisierung: Lateralwand			0,004641	0,945685	Out
Geschlecht			1,397556	0,237133	Out
3-Gefäß-KHK und Hauptstammstenose			0,048383	0,825901	Out
Kollateralen			0,381867	0,536606	Out
Body Mass Index (BMI)			0,007442	0,931256	Out
PCI durchgeführt			0,110077	0,740057	Out
Diabetes mellitus			0,601463	0,438020	Out
EKG Infarktlokalisierung: Vorderwand			0,780401	0,377019	Out

8 Literaturverzeichnis

Abbott JD, Kip KE, Vlachos HA, Sawhney N, Srinivas VS, Jacobs AK, Holmes DR, Williams DO (2006): Recent trends in the percutaneous treatment of chronic total coronary occlusions. *Am J Cardiol* 97, 1691–1696

Alpert J, Thygesen K (2000): Myocardial infarction redefined - A consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 21, 1502–1513

Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, Thuesen L, Kelbaek H, Thayssen P, Abildgaard U, Pedersen F, Madsen JK, Grande P, et al. (2003): A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 349, 733–742

Angelini P, Velasco JA, Flamm S (2002): Coronary anomalies: incidence, pathophysiology, and clinical relevance. *Circulation* 105, 2449–2454

Antoniucci D, Valenti R, Moschi G, Migliorini A, Trapani M, Santoro GM, Bolognese L, Cerisano G, Buonamici P, Dovellini EV (2002): Relation between preintervention angiographic evidence of coronary collateral circulation and clinical and angiographic outcomes after primary angioplasty or stenting for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 89, 121–125

AQUA - Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH. Qualitätsreport 2013. Göttingen 2014

Ariza-Solé A, Teruel L, di Marco A, Lorente V, Sánchez-Salado JC, Sánchez-Elvira G, Romaguera R, Gómez-Lara J, Gómez-Hospital JA, Cequier A (2014): Prognostic impact of chronic total occlusion in a nonculprit artery in patients with acute myocardial infarction undergoing primary angioplasty. *Rev Esp Cardiol Engl Ed* 67, 359–366

Austen WG, Edwards JE, Frye RL, Gensini GG, Gott VL, Griffith LS, McGoon DC, Murphy ML, Roe BB (1975): A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. *Circulation* 51, 5–40

Baer FM, Rosenkranz S: Koronare Herzkrankheit und akutes Koronarsyndrom. In: Erdmann E (Hrsg.): *Klinische Kardiologie: Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße*. 8. Auflage; Springer, Berlin, Heidelberg 2011, 13–72

Baks T, van Geuns R-J, Duncker DJ, Cademartiri F, Mollet NR, Krestin GP, Serruys PW, de Feyter PJ (2006): Prediction of left ventricular function after drug-eluting stent implantation for chronic total coronary occlusions. *J Am Coll Cardiol* 47, 721–725

Bataille Y, Déry J-P, Larose É, Déry U, Costerousse O, Rodés-Cabau J, Gleeton O, Proulx G, Abdelaal E, Machaalany J, et al. (2012a): Deadly association of cardiogenic shock and chronic total occlusion in acute ST-elevation myocardial infarction. *Am Heart J* 164, 509–515

Bataille Y, Déry J-P, Larose E, Déry U, Costerousse O, Rodés-Cabau J, Rinfret S, De Larochellière R, Abdelaal E, Machaalany J, et al. (2012b): Prevalence, predictors and clinical impact of unique and multiple chronic total occlusion in non-infarct-related artery in patients presenting with ST-elevation myocardial infarction. *Heart* 98, 1732–1737

Bataille Y, Déry J-P, Larose É, Abdelaal E, Machaalany J, Rodés-Cabau J, Rinfret S, Déry U, Costerousse O, Roy L, Bertrand OF (2013): Incidence and clinical impact of concurrent chronic total occlusion according to gender in ST-elevation myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv* 82, 19–26

Bazzocchi G, Romagnoli A, Sperandio M, Simonetti G (2011): Evaluation with 64-slice CT of the prevalence of coronary artery variants and congenital anomalies: a retrospective study of 3,236 patients. *Radiol Med (Torino)* 116, 675–689

Berger PB, Ellis SG, Holmes DR, Granger CB, Criger DA, Betriu A, Topol EJ, Califf RM (1999): Relationship between delay in performing direct coronary angioplasty and early clinical outcome in patients with acute myocardial infarction: results from the global use of strategies to open occluded arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO-IIb) trial. *Circulation* 100, 14–20

Bernard R, Corday E, Eliasch H, Gonin A, Hiait R, Nikolaeva LF, Oakley CM, Oliver MF, Pisa Z, Puddu V, et al. (1979): Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization task force on standardization of clinical nomenclature. *Circulation* 59, 607–609

Betriu A, Phillips H, Ellis S, Topol E, Califf R, Van der Werf F, Ardissino D, Armstrong PW, Aylward P, Bates E, et al. (1997): A Clinical Trial Comparing Primary Coronary Angioplasty with Tissue Plasminogen Activator for Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 336, 1621–1628

Bültmann BD, Mackensen-Haen S, Kirkpatrick CJ, Baba HA: Herz. In: Böcker W, Denk H, Heitz PU, Moch H (Hrsg.): Pathologie. 4. Auflage; Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, München 2008, 450–494

Carlino M, Magri CJ, Uretsky BF, Brilakis ES, Walsh S, Spratt JC, Hanratty C, Grantham JA, Rinfret S, Thompson CA, et al. (2015): Treatment of the chronic total occlusion: a call to action for the interventional community. *Catheter Cardiovasc Interv* 85, 771–778

Cavender MA, Milford-Beland S, Roe MT, Peterson ED, Weintraub WS, Rao SV (2009): Prevalence, predictors, and in-hospital outcomes of non-infarct artery intervention during primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction (from the National Cardiovascular Data Registry). *Am J Cardiol* 104, 507–513

Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, Borer J, Cohen LS, Dalen J, Dodge HT, Francis CK, Hillis D, Ludbrook P (1987): Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I: A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. *Circulation* 76, 142–154

Christofferson RD, Lehmann KG, Martin GV, Every N, Caldwell JH, Kapadia SR (2005): Effect of chronic total coronary occlusion on treatment strategy. *Am J Cardiol* 95, 1088–1091

Claessen BE, van der Schaaf RJ, Verouden NJ, Stegenga NK, Engstrom AE, Sjauw KD, Kikkert WJ, Vis MM, Baan J, Koch KT, et al. (2009): Evaluation of the effect of a concurrent chronic total occlusion on long-term mortality and left ventricular function in patients after primary percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv* 2, 1128–1134

Claessen BE, Hoebbers LP, van der Schaaf RJ, Kikkert WJ, Engstrom AE, Vis MM, Baan J, Koch KT, Meuwissen M, van Royen N, et al. (2010): Prevalence and impact of a chronic total occlusion in a non-infarct-related artery on long-term mortality in diabetic patients with ST elevation myocardial infarction. *Heart* 96, 1968–1972

Claessen BE, Dangas GD, Weisz G, Witzenbichler B, Guagliumi G, Möckel M, Brener SJ, Xu K, Henriques JPS, Mehran R, Stone GW (2012): Prognostic impact of a chronic total occlusion in a non-infarct-related artery in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: 3-year results from the HORIZONS-AMI trial. *Eur Heart J* 33, 768–775

Claessen BE, Dangas GD, Godino C, Henriques JPS, Leon MB, Park S-J, Stone GW, Moses JW, Colombo A, Mehran R (2013): Impact of target vessel on long-term survival after percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions. *Catheter Cardiovasc Interv* 82, 76–82

Daves ML (1970): Cardiac roentgenology. The loop and circle approach. *Radiology* 95, 157–160

- Davies MJ (2000): The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart* 83, 361–366
- De Mulder M, Gitt A, van Domburg R, Hochadel M, Seabra-Gomes R, Serruys PW, Silber S, Weidinger F, Wijns W, Zeymer U, et al. (2011): EuroHeart score for the evaluation of in-hospital mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 32, 1398–1408
- Di Mario C, Werner GS, Sianos G, Galassi AR, Büttner J, Dudek D, Chevalier B, Lefevre T, Schofer J, Koolen J, et al. (2007): European perspective in the recanalisation of Chronic Total Occlusions (CTO): consensus document from the EuroCTO Club. *EuroIntervention* 3, 30–43
- Dill T, Brandt R, Hamm CW: Akutes Koronarsyndrom: Instabile Angina pectoris und Myokardinfarkt. In: Baenkler H-W, Arastéh K, Bieber C, Brandt R, Chatterjee TT (Hrsg.): *Duale Reihe Innere Medizin*. 2. Auflage; Thieme, Stuttgart 2013, 58–72
- Drenckhahn D: *Anatomie, Makroskopische Anatomie, Embryologie und Histologie des Menschen*. Band 2: Herz-Kreislauf-System, Lymphatisches System, Endokrine Drüsen, Nervensystem, Sinnesorgane, Haut. 16. Auflage; Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, München, Jena 2004
- Elsman P, van 't Hof AWJ, de Boer MJ, Hoorntje JCA, Suryapranata H, Dambrink JHE, Zijlstra F (2004): Role of collateral circulation in the acute phase of ST-segment-elevation myocardial infarction treated with primary coronary intervention. *Eur Heart J* 25, 854–858
- Emond M, Mock MB, Davis KB, Fisher LD, Holmes DR, Chaitman BR, Kaiser GC, Alderman E, Killip T (1994): Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation* 90, 2645–2657
- Falk E, Shah PK, Fuster V (1995): Coronary plaque disruption. *Circulation* 92, 657–671
- Fefer P, Knudtson ML, Cheema AN, Galbraith PD, Osheroov AB, Yalonetsky S, Gannot S, Samuel M, Weisbrod M, Bierstone D, et al. (2012): Current perspectives on coronary chronic total occlusions: the Canadian Multicenter Chronic Total Occlusions Registry. *J Am Coll Cardiol* 59, 991–997
- Fox KAA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Anderson FA, Granger CB (2006): Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* 333, 1091
- Fujii K, Ochiai M, Mintz GS, Kan Y, Awano K, Masutani M, Ashida K, Ohyanagi M, Ichikawa S, Ura S, et al. (2006): Procedural implications of intravascular ultrasound morphologic features of chronic total coronary occlusions. *Am J Cardiol* 97, 1455–1462

Garg S, Sarno G, Serruys PW, Rodriguez AE, Bolognese L, Anselmi M, De Cesare N, Colangelo S, Moreno R, Gambetti S, et al. (2011): Prediction of 1-year clinical outcomes using the SYNTAX score in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: a substudy of the STRATEGY (Single High-Dose Bolus Tirofiban and Sirolimus-Eluting Stent Versus Abciximab and Bare-Metal Stent in Acute Myocardial Infarction) and MULTISTRATEGY (Multicenter Evaluation of Single High-Dose Bolus Tirofiban Versus Abciximab With Sirolimus-Eluting Stent or Bare-Metal Stent in Acute Myocardial Infarction Study) trials. *JACC Cardiovasc Interv* 4, 66–75

Gensini GG (1983): A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 51, 606

Gersh BJ, Stone GW, White HD, Holmes DR (2005): Pharmacological facilitation of primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: is the slope of the curve the shape of the future? *JAMA* 293, 979–986

Goldberg A, Southern DA, Galbraith PD, Traboulsi M, Knudtson ML, Ghali WA (2007): Coronary dominance and prognosis of patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J* 154, 1116–1122

Gould K (1989): Coronary steal. Is it clinically important? *Chest* 96, 227–228

Grines C, Patel A, Zijlstra F, Weaver WD, Granger C, Simes RJ (2003): Primary coronary angioplasty compared with intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: six-month follow up and analysis of individual patient data from randomized trials. *Am Heart J* 145, 47–57

Grines CL, Browne KF, Marco J, Rothbaum D, Stone GW, O'Keefe J, Overlie P, Donohue B, Chelliah N, Timmis GC (1993): A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. The Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med* 328, 673–679

Grines CL, Cox DA, Stone GW, Garcia E, Mattos LA, Giambartolomei A, Brodie BR, Madonna O, Eijgelshoven M, Lansky AJ, et al. (1999): Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med* 341, 1949–1956

- Grines CL, Westerhausen DR, Grines LL, Hanlon JT, Logemann TL, Niemela M, Weaver WD, Graham M, Boura J, O'Neill WW, Balestrini C (2002): A randomized trial of transfer for primary angioplasty versus on-site thrombolysis in patients with high-risk myocardial infarction: the Air Primary Angioplasty in Myocardial Infarction study. *J Am Coll Cardiol* 39, 1713–1719
- Guo J, Maehara A, Mintz GS, Ashida K, Pu J, Shang Y, Leon MB, Stone GW, Moses JW, Ochiai M (2013): A virtual histology intravascular ultrasound analysis of coronary chronic total occlusions. *Catheter Cardiovasc Interv* 81, 464–470
- Halkin A, Stone GW, Dixon SR, Grines CL, Tchong JE, Cox DA, Garcia E, Brodie B, Stuckey TD, Mehran R, Lansky AJ (2005a): Impact and determinants of left ventricular function in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 96, 325–331
- Halkin A, Singh M, Nikolsky E, Grines CL, Tchong JE, Garcia E, Cox DA, Turco M, Stuckey TD, Na Y, et al. (2005b): Prediction of mortality after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: the CADILLAC risk score. *J Am Coll Cardiol* 45, 1397–1405
- Hamm C, Willems S: Koronare Herzerkrankung (KHK). In: Hamm C, Willems S (Hrsg.): *Checkliste EKG*. 4. Auflage; Thieme, Stuttgart u.a. 2014, 167–187
- Hamm CW (2004a): Leitlinien: Akutes Koronarsyndrom (ACS) – Teil 1: ACS ohne persistierende ST-Hebung. *Z Kardiol* 93, 72–90
- Hamm CW (2004b): Leitlinien: Akutes Koronarsyndrom (ACS) – Teil 2: ACS mit ST-Hebung. *Z Kardiol* 93, 324–341
- Hamm CW, Albrecht A, Bonzel T, Kelm M, Lange H, Schächinger V, Terres W, Voelker W (2008): Leitlinie: Diagnostische Herzkatheteruntersuchung. *Clin Res Cardiol* 97, 475–512
- Hanratty CG, Koyama Y, Rasmussen HH, Nelson GIC, Hansen PS, Ward MR (2002): Exaggeration of nonculprit stenosis severity during acute myocardial infarction: implications for immediate multivessel revascularization. *J Am Coll Cardiol* 40, 911–916
- Henriques JPS, Hoebbers LP, Råmunddal T, Laanmets P, Eriksen E, Bax M, Ioanes D, Suttorp MJ, Strauss BH, Barbato E, et al. (2016): Percutaneous Intervention for Concurrent Chronic Total Occlusions in Patients With STEMI. *J Am Coll Cardiol* 68, 1622–1632
- Herold G: *Innere Medizin 2015*. Gerd Herold (Verlag), Köln 2014

Hoebers LP, Vis MM, Claessen BE, van der Schaaf RJ, Kikkert WJ, Baan J, de Winter RJ, Piek JJ, Tijssen JGP, Dangas GD, Henriques JPS (2013): The impact of multivessel disease with and without a co-existing chronic total occlusion on short- and long-term mortality in ST-elevation myocardial infarction patients with and without cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail* 15, 425–432

Hoebers LPC, Elias J, van Dongen IM, Ouweneel DM, Claessen BEPM, Piek JJ, Henriques JPS (2016): The impact of the location of a chronic total occlusion in a non-infarct-related artery on long-term mortality in ST-elevation myocardial infarction patients. *EuroIntervention* 12, 423–430

IQTIG - Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen. Qualitätsreport 2015. Berlin 2016

Irving J (2014): CTO pathophysiology: how does this affect management? *Curr Cardiol Rev* 10, 99–107

Ishihara M, Inoue I, Kawagoe T, Shimatani Y, Kurisu S, Hata T, Mitsuba N, Kisaka T, Nakama H, Kijima Y (2005): Comparison of the cardioprotective effect of prodromal angina pectoris and collateral circulation in patients with a first anterior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 95, 622–625

Joyal D, Afilalo J, Rinfret S (2010): Effectiveness of recanalization of chronic total occlusions: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 160, 179–187

Katsuragawa M, Fujiwara H, Miyamae M, Sasayama S (1993): Histologic studies in percutaneous transluminal coronary angioplasty for chronic total occlusion: comparison of tapering and abrupt types of occlusion and short and long occluded segments. *J Am Coll Cardiol* 21, 604–611

Keeley EC, Boura JA, Grines CL (2003): Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 361, 13–20

Khan MF, Wendel CS, Thai HM, Movahed MR (2013): Effects of percutaneous revascularization of chronic total occlusions on clinical outcomes: a meta-analysis comparing successful versus failed percutaneous intervention for chronic total occlusion. *Catheter Cardiovasc Interv* 82, 95–107

Killip T, Kimball JT (1967): Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 20, 457–464

- Kirschbaum SW, Baks T, van den Ent M, Sianos G, Krestin GP, Serruys PW, de Feyter PJ, van Geuns R-JM (2008): Evaluation of left ventricular function three years after percutaneous recanalization of chronic total coronary occlusions. *Am J Cardiol* 101, 179–185
- Kröger K, Libby P: Pathogenese, Prävention und Behandlung der Atherosklerose. In: Loscalzo J, Möckel M (Hrsg.): *Harrisons Kardiologie*. ABW Wissenschaftsverlag, Berlin 2011, 372–386
- Kuno T, Numasawa Y, Miyata H, Takahashi T, Sueyoshi K, Ohki T, Negishi K, Kawamura A, Kohsaka S, Fukuda K (2013): Impact of coronary dominance on in-hospital outcomes after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome. *PLoS One* 8, e72672
- Lapp H, Krakau I: *Das Herzkatheterbuch: Diagnostische und interventionelle Kathedertechniken*. 4. Auflage; Thieme, Stuttgart u.a. 2013
- Leaman DM, Brower RW, Meester GT, Serruys P, van den Brand M (1981): Coronary artery atherosclerosis: severity of the disease, severity of angina pectoris and compromised left ventricular function. *Circulation* 63, 285–299
- Lev EI, Kornowski R, Vaknin-Assa H, Porter A, Teplitsky I, Ben-Dor I, Brosh D, Fuchs S, Battler A, Assali A (2008): Comparison of the predictive value of four different risk scores for outcomes of patients with ST-elevation acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 102, 6–11
- Lexis CPH, van der Horst ICC, Rahel BM, Lexis MAS, Kampinga MA, Gu YL, de Smet BJGL, Zijlstra F (2011): Impact of chronic total occlusions on markers of reperfusion, infarct size, and long-term mortality: a substudy from the TAPAS-trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 77, 484–491
- Libby P (2002): Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 420, 868–874
- Libby P, Theroux P (2005): Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation* 111, 3481–3488
- Mak KH, Moliterno DJ, Granger CB, Miller DP, White HD, Wilcox RG, Califf RM, Topol EJ (1997): Influence of diabetes mellitus on clinical outcome in the thrombolytic era of acute myocardial infarction. GUSTO-I Investigators. Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol* 30, 171–179

Meier P, Hemingway H, Lansky AJ, Knapp G, Pitt B, Seiler C (2012): The impact of the coronary collateral circulation on mortality: a meta-analysis. *Eur Heart J* 33, 614–621

Mendis S, Thygesen K, Kuulasmaa K, Giampaoli S, Mähönen M, Ngu Blackett K, Lisheng L (2011): World Health Organization definition of myocardial infarction: 2008-09 revision. *Int J Epidemiol* 40, 139–146

Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, et al. (2013): 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 34, 2949–3003

Moreno R, García E, Soriano J, Abeytua M, López de Sá E, Acosta J, Pérez de Isla L, Rubio R, López-Sendon JL (2001): Early coronary angioplasty for acute myocardial infarction: predictors of poor outcome in a non-selected population. *J Invasive Cardiol* 13, 202–210

Moreno R, Conde C, Perez-Vizcayno M-J, Villarreal S, Hernandez-Antolin R, Alfonso F, Bañuelos C, Angiolillo DJ, Escaned J, Fernandez-Ortiz A, Macaya C (2006): Prognostic impact of a chronic occlusion in a noninfarct vessel in patients with acute myocardial infarction and multivessel disease undergoing primary percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol* 18, 16–19

Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, Cairns R, Murphy SA, de Lemos JA, Giugliano RP, McCabe CH, Braunwald E (2000): TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: An intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation* 102, 2031–2037

Mozid AM, Mohdnazri S, Mannakkara NN, Robinson NM, Jagathesan R, Sayer JW, Aggarwal RK, Clesham GJ, Gamma RA, Tang KH, et al. (2014): Impact of a chronic total occlusion in a non-infarct related artery on clinical outcomes following primary percutaneous intervention in acute ST-elevation myocardial infarction. *J Invasive Cardiol* 26, 13–16

Mukherjee D, Roffi M (2012): Chronic total occlusions in non-infarct-related arteries. *Eur Heart J* 33, 695–697

Neugebauer E, Bouillon B (1994): Was können Scoresysteme leisten? *Unfallchirurg* 97, 172–176

- Nienhuis MB, Ottervanger JP, Dambrink J-HE, de Boer M-J, Hoorntje JCA, Gosselink ATM, Suryapranata H, van 't Hof AWJ (2009): Comparative predictive value of infarct location, peak CK, and ejection fraction after primary PCI for ST elevation myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 20, 9–14
- Norris RM, Barnaby PF, Brandt PW, Geary GG, Whitlock RM, Wild CJ, Barratt-Boyes BG (1984): Prognosis after recovery from first acute myocardial infarction: determinants of reinfarction and sudden death. *Am J Cardiol* 53, 408–413
- Nunn CM, O'Neill WW, Rothbaum D, Stone GW, O'Keefe J, Overlie P, Donohue B, Grines L, Browne KF, Vlietstra RE, et al. (1999): Long-term outcome after primary angioplasty: report from the primary angioplasty in myocardial infarction (PAMI-I) trial. *J Am Coll Cardiol* 33, 640–646
- O'Connor SA, Garot P, Sanguineti F, Hoebbers LP, Untersee T, Benamer H, Chevalier B, Hovasse T, Morice M-C, Lefèvre T, Louvard Y (2015): Meta-Analysis of the Impact on Mortality of Noninfarct-Related Artery Coronary Chronic Total Occlusion in Patients Presenting With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 116, 8–14
- Ohmann C, Gross-Weege W (1992): Scoring-Systeme auf der chirurgischen Intensivstation. I. *Chirurg* 63, 1021–1028
- Ohmann C, Gross-Weege W (1993): Scoring-Systeme auf der chirurgischen Intensivstation. II. *Chirurg* 64, 21–27
- Ohmann C, Lefering R (2002): Bedeutung von Scoringsystemen für die Chirurgie. *Viszeralchirurgie* 37, 333–339
- Olivari Z, Rubartelli P, Piscione F, Etti F, Fontanelli A, Salemme L, Giachero C, Di Mario C, Gabrielli G, Spedicato L, Bedogni F (2003): Immediate results and one-year clinical outcome after percutaneous coronary interventions in chronic total occlusions: data from a multicenter, prospective, observational study (TOAST-GISE). *J Am Coll Cardiol* 41, 1672–1678
- O'Neill W, Timmis GC, Bourdillon PD, Lai P, Ganghadarhan V, Walton J, Ramos R, Laufer N, Gordon S, Schork MA (1986): A prospective randomized clinical trial of intracoronary streptokinase versus coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 314, 812–818
- Pinger S: Repetitorium Kardiologie: Für Klinik, Praxis und Facharztprüfung. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln 2010

- Rathore S, Matsuo H, Terashima M, Kinoshita Y, Kimura M, Tsuchikane E, Nasu K, Ehara M, Asakura Y, Katoh O, Suzuki T (2009): Procedural and in-hospital outcomes after percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions of coronary arteries 2002 to 2008: impact of novel guidewire techniques. *JACC Cardiovasc Interv* 2, 489–497
- Reimer KA, Jennings RB (1979): The „wavefront phenomenon“ of myocardial ischemic cell death. II. Transmural progression of necrosis within the framework of ischemic bed size (myocardium at risk) and collateral flow. *Lab Invest* 40, 633–644
- Rentrop KP, Cohen M, Blanke H, Phillips RA (1985): Changes in collateral channel filling immediately after controlled coronary artery occlusion by an angioplasty balloon in human subjects. *J Am Coll Cardiol* 5, 587–592
- Renz-Polster H, Krautzig S: Koronare Herzkrankheit. In: Renz-Polster H, Krautzig S (Hrsg.): *Basislehrbuch Innere Medizin*. 4. Auflage; Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, München, Jena 2008, 63-66
- Robert Koch-Institut (Hrsg.): *Gesundheit in Deutschland*. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gemeinsam getragen von RKI und Destatis. Berlin 2015
- Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, et al. (2016): 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 37, 267–315
- Ross AM, Simoons LM, Lundergan C, Thompson M, Reiner J, Deychak Y, Rohrbeck S, Coyne K, Walker P, Cho S, et al. (1993): The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. The GUSTO Angiographic Investigators. *N Engl J Med* 329, 1615–1622
- Ryan TJ, Bauman WB, Kennedy JW, Kereiakes DJ, King SB, McCallister BD, Smith SC, Ulliyot DJ (1993): Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the American Heart Association/American College of Cardiology Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Committee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). *Circulation* 88, 2987–3007
- Sachdeva R, Uretsky BF (2011): The effect of CTO recanalization on FFR of the donor artery. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv* 77, 367–369

Sachdeva R, Agrawal M, Flynn SE, Werner GS, Uretsky BF (2013): Reversal of ischemia of donor artery myocardium after recanalization of a chronic total occlusion. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv* 82, E453-458

Sachdeva R, Agrawal M, Flynn SE, Werner GS, Uretsky BF (2014): The myocardium supplied by a chronic total occlusion is a persistently ischemic zone. *Catheter Cardiovasc Interv* 83, 9–16

Schaper W (2009): Collateral circulation: past and present. *Basic Res Cardiol* 104, 5–21

Scholz KH, Maier SKG, Jung J, Fleischmann C, Werner GS, Olbrich HG, Ahlersmann D, Keating FK, Jacobshagen C, Moehlis H, et al. (2012): Reduction in treatment times through formalized data feedback: results from a prospective multicenter study of ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv* 5, 848–857

Şen Ö, Şen F, Topuz M, Allahverdiyev S, Baykan AO, Akkuş O, Sümbül Z, Çaylı M (2016): Defining the prognosis of chronic total occlusions during primary percutaneous coronary intervention. *Coron Artery Dis* 27, 207–212

Shah PB (2011): Management of coronary chronic total occlusion. *Circulation* 123, 1780–1784

Sianos G, Morel M-A, Kappetein AP, Morice M-C, Colombo A, Dawkins K, van den Brand M, Van Dyck N, Russell ME, Mohr FW, Serruys PW (2005): The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention* 1, 219–227

Sianos G, Werner GS, Galassi AR, Papafaklis MI, Escaned J, Hildick-Smith D, Christiansen EH, Gershlick A, Carlino M, Karlas A, et al. (2012): Recanalisation of chronic total coronary occlusions: 2012 consensus document from the EuroCTO club. *EuroIntervention* 8, 139–145

Sorajja P, Gersh BJ, Cox DA, McLaughlin MG, Zimetbaum P, Costantini C, Stuckey T, Tchong JE, Mehran R, Lansky AJ, et al. (2007): Impact of multivessel disease on reperfusion success and clinical outcomes in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 28, 1709–1716

Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömmström-Lundqvist C, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F, et al. (2012): ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 33, 2569–2619

- Stone GW, Brodie BR, Griffin JJ, Grines L, Boura J, O'Neill WW, Grines CL (2000): Clinical and angiographic outcomes in patients with previous coronary artery bypass graft surgery treated with primary balloon angioplasty for acute myocardial infarction. Second Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Trial (PAMI-2) Investigators. *J Am Coll Cardiol* 35, 605–611
- Stone GW, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tcheng JE, Griffin JJ, Guagliumi G, Stuckey T, Turco M, Carroll JD, et al. (2002): Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 346, 957–966
- Stone GW, Kandzari DE, Mehran R, Colombo A, Schwartz RS, Bailey S, Moussa I, Teirstein PS, Dangas G, Baim DS, et al. (2005): Percutaneous recanalization of chronically occluded coronary arteries: a consensus document: part I. *Circulation* 112, 2364–2372
- Stone PH, Raabe DS, Jaffe AS, Gustafson N, Muller JE, Turi ZG, Rutherford JD, Poole WK, Passamani E, Willerson JT (1988): Prognostic significance of location and type of myocardial infarction: independent adverse outcome associated with anterior location. *J Am Coll Cardiol* 11, 453–463
- Suero JA, Marso SP, Jones PG, Laster SB, Huber KC, Giorgi LV, Johnson WL, Rutherford BD (2001): Procedural outcomes and long-term survival among patients undergoing percutaneous coronary intervention of a chronic total occlusion in native coronary arteries: a 20-year experience. *J Am Coll Cardiol* 38, 409–414
- Suzuki S, Furui S, Kohtake H, Yokoyama N, Kozuma K, Yamamoto Y, Isshiki T (2006): Radiation exposure to patient's skin during percutaneous coronary intervention for various lesions, including chronic total occlusion. *Circ J* 70, 44–48
- Tajstra M, Gasior M, Gierlotka M, Pres D, Hawranek M, Trzeciak P, Lekston A, Polonski L, Zembala M (2012): Comparison of five-year outcomes of patients with and without chronic total occlusion of noninfarct coronary artery after primary coronary intervention for ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 109, 208–213
- Thompson CA, Jayne JE, Robb JF, Friedman BJ, Kaplan AV, Hettleman BD, Niles NW, Lombardi WL (2009): Retrograde techniques and the impact of operator volume on percutaneous intervention for coronary chronic total occlusions an early U.S. experience. *JACC Cardiovasc Interv* 2, 834–842

Thygesen K, Alpert JS, White HD, Jaffe AS, Apple FS, Galvani M, Katus HA, Newby LK, Ravkilde J, Chaitman B, et al. (2007): Universal definition of myocardial infarction: Kristian Thygesen, Joseph S. Alpert and Harvey D. White on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. *Circulation* 116, 2634–2653

Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, Katus HA, Apple FS, Lindahl B, Morrow DA, et al. (2012): Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 60, 1581–1598

Valenti R, Marrani M, Cantini G, Migliorini A, Carrabba N, Vergara R, Cerisano G, Parodi G, Antoniucci D (2014): Impact of chronic total occlusion revascularization in patients with acute myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 114, 1794–1800

Van der Schaaf RJ, Vis MM, Sjauw KD, Koch KT, Baan J, Tijssen JGP, de Winter RJ, Piek JJ, Henriques JPS (2006): Impact of multivessel coronary disease on long-term mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction is due to the presence of a chronic total occlusion. *Am J Cardiol* 98, 1165–1169

Van der Schaaf RJ, Claessen BE, Vis MM, Hoebbers LP, Koch KT, Baan J, Meuwissen M, Engstrom AE, Kikkert WJ, Tijssen JGP, et al. (2010): Effect of multivessel coronary disease with or without concurrent chronic total occlusion on one-year mortality in patients treated with primary percutaneous coronary intervention for cardiogenic shock. *Am J Cardiol* 105, 955–959

Veltman CE, van der Hoeven BL, Hoogslag GE, Boden H, Kharbanda RK, de Graaf MA, Delgado V, van Zwet EW, SchaliJ MJ, Bax JJ, Scholte AJHA (2015): Influence of coronary vessel dominance on short- and long-term outcome in patients after ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 36, 1023–1030

Vermeer F, Oude Ophuis AJ, vd Berg EJ, Brunninkhuis LG, Werter CJ, Boehmer AG, Lousberg AH, Dassen WR, Bär FW (1999): Prospective randomised comparison between thrombolysis, rescue PTCA, and primary PTCA in patients with extensive myocardial infarction admitted to a hospital without PTCA facilities: a safety and feasibility study. *Heart* 82, 426–431

Wald DS, Morris JK, Wald NJ, Chase AJ, Edwards RJ, Hughes LO, Berry C, Oldroyd KG (2013): Randomized trial of preventive angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med* 369, 1115–1123

- Waldecker B, Waas W, Haberbosch W, Voss R, Tillmanns H (1997): Früh- und Langzeitergebnisse der direkten PTCA bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt. *Z Kardiol* 86, 703–711
- Weaver WD, Simes RJ, Betriu A, Grines CL, Zijlstra F, Garcia E, Grinfeld L, Gibbons RJ, Ribeiro EE, DeWood MA, Ribichini F (1997): Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review. *JAMA* 278, 2093–2098
- Werner GS (2014): The role of coronary collaterals in chronic total occlusions. *Curr Cardiol Rev* 10, 57–64
- Werner GS, Ferrari M, Heinke S, Kuethe F, Surber R, Richartz BM, Figulla HR (2003): Angiographic assessment of collateral connections in comparison with invasively determined collateral function in chronic coronary occlusions. *Circulation* 107, 1972–1977
- Werner GS, Surber R, Ferrari M, Fritzenwanger M, Figulla HR (2006): The functional reserve of collaterals supplying long-term chronic total coronary occlusions in patients without prior myocardial infarction. *Eur Heart J* 27, 2406–2412
- Whitlow PL, Burke MN, Lombardi WL, Wyman RM, Moses JW, Brilakis ES, Heuser RR, Rihal CS, Lansky AJ, Thompson CA (2012): Use of a novel crossing and re-entry system in coronary chronic total occlusions that have failed standard crossing techniques: results of the FAST-CTOs (Facilitated Antegrade Steering Technique in Chronic Total Occlusions) trial. *JACC Cardiovasc Interv* 5, 393–401
- WHO Consultation on Obesity (2000): Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser* 894, i–xii, 1–253
- Widimský P, Budesínský T, Vorác D, Groch L, Zelízko M, Aschermann M, Branny M, St'ásek J, Formánek P (2003): Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial--PRAGUE-2. *Eur Heart J* 24, 94–104
- Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet J-P, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Jüni P (2014): 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 35, 2541–2619

Wustmann K, Zbinden S, Windecker S, Meier B, Seiler C (2003): Is there functional collateral flow during vascular occlusion in angiographically normal coronary arteries? *Circulation* 107, 2213–2220

Yamamoto E, Natsuaki M, Morimoto T, Furukawa Y, Nakagawa Y, Ono K, Mitsudo K, Nobuyoshi M, Doi O, Tamura T, et al. (2013): Long-term outcomes after percutaneous coronary intervention for chronic total occlusion (from the CREDO-Kyoto registry cohort-2). *Am J Cardiol* 112, 767–774

Yang ZK, Zhang RY, Hu J, Zhang Q, Ding FH, Shen WF (2013): Impact of successful staged revascularization of a chronic total occlusion in the non-infarct-related artery on long-term outcome in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol* 165, 76–79

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

Zijlstra F, Hoorntje JC, de Boer MJ, Reiffers S, Miedema K, Ottervanger JP, van 't Hof AW, Suryapranata H (1999): Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 341, 1413–1419

Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt ganz besonders Herrn Prof. Dr. Lars S. Maier für die Überlassung dieses spannenden und klinisch höchst relevanten Themas und für die außerordentliche Betreuung während der kompletten Promotionszeit. Nur durch seine Anregungen und Motivation konnte diese Arbeit vollendet werden.

Ich bedanke mich auch bei Frau Kristina Schröder und Frau Swetlana Hartmann aus der Studienambulanz der Klinik für Kardiologie und Pneumologie der Universitätsmedizin Göttingen für die großartige Mithilfe bei der Datenakquisition. Ohne ihren Einsatz wäre eine so vollständige Datenerfassung nicht möglich gewesen.

Dem ganzen Herzkatheterteam der Klinik für Kardiologie und Pneumologie der Universitätsmedizin Göttingen danke ich für die stets freundliche Hilfestellung bei der Einsicht in die benötigten koronarangiographischen Aufnahmen.

Herrn Achim Radtke danke ich ganz herzlich für die äußerst geduldige Unterstützung bei der Erstellung der Patientendatenbank und der Auswertung der erfassten Daten.

Ich danke zudem den Mitarbeitern des Instituts für Medizinische Statistik der Universitätsmedizin Göttingen (Direktor: Prof. Dr. T. Friede), die mich im Rahmen der Kurzberatung und des betreuten Arbeitens tatkräftig unterstützt haben. Ohne diese motivierte Betreuung wäre eine reibungslose statistische Datenauswertung nicht realisierbar gewesen.