

Aus der Medizinischen Klinik II
Der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. Ingo Eitel

**Effekt einer Morphintherapie auf den Myokardschaden
bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
-Aus der Sektion Medizin-

vorgelegt von
Philipp Schaefer
aus Köln

Lübeck 2021

1.Berichterstatter:

Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Stiermaier

2.Berichterstatter:

Priv.-Doz. Dr. med. Meinolfus Strätling

Tag der mündlichen Prüfung:

09.02.2022

Zum Druck genehmigt. Lübeck den

09.02.2022

Promotionskommission der Sektion Medizin

I. Inhaltsverzeichnis

I. Inhaltsverzeichnis.....	1
II. Abkürzungsverzeichnis	3
III. Abbildungsverzeichnis	5
IV. Tabellenverzeichnis.....	6
1. Einleitung	7
2. Hintergrund	9
2.1 Myokardinfarkt	9
2.1.1 Epidemiologie.....	10
2.1.2 Pathophysiologie	10
2.1.3 Risikofaktoren	12
2.1.4 ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt	12
2.1.5 Nicht-ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt.....	12
2.1.6 Diagnose des Myokardinfarkts	14
2.1.6.1 EKG	14
2.1.6.2 Kardinale Biomarker.....	14
2.1.6.3 Echokardiographie	15
2.1.6.4 Koronarangiographie	15
2.1.7 Therapie	16
2.1.7.1 Symptomatische Therapie.....	16
2.1.7.2 Reperfusion	16
2.1.7.3 Thrombozytenaggregationshemmung	16
2.1.7.4 Antikoagulation	17
2.1.8 Postinfarktbehandlung	18
2.2 Morphin bei akutem Myokardinfarkt.....	19
2.2.1 Rolle von Morphin in der symptomatischen Therapie	19
2.2.2 Einfluss von Morphin auf den Myokardschaden.....	19
2.3 Kardiale Magnetresonanztomographie	21
2.3.1 Prognostische Marker des cMRTs.....	22
2.3.1.1 Infarktgrößenbestimmung.....	22
2.3.1.2 Bestimmung der Ejektionsfraktion	22
2.3.1.3 Bestimmung der mikrovaskulären Obstruktion	23
2.3.1.4 Bestimmung des Myokardialen Ödems der „Area at risk“	23
2.3.1.5 Myokardiales Salvage	24
2.3.1.6 Bestimmung der Peri-Infarkt-Zone.....	24
3. Zielstellung der Arbeit	25
4. Methoden.....	26
4.1 Studiendesign und Patientenkollektiv der MonAMI Studie	26

Inhaltsverzeichnis

4.2	PCI und medikamentöse Behandlung des Patientenkollektivs.....	28
4.3	MRT- Protokoll und Auswertung der MonAMI-Substudie	29
4.4	Statistische Analyse	30
5.	Ergebnisse	31
5.1	Studienpopulation	31
5.2	Patientencharakteristika	32
5.3	Prozedurale Charakteristika	36
5.4	Kardiale Magnetresonanztomographie	39
5.5	Prädiktoren der MO	42
6.	Diskussion	43
6.1	Zentrale Aussagen.....	43
6.2	Morphin-Gabe bei Patienten mit AMI.....	43
6.3	MCP-Co-Administration zu Morphin bei Patienten mit AMI.....	48
6.4	Limitationen.....	50
6.5	Klinische Relevanz	51
6.6	Schlussfolgerung.....	52
7.	Zusammenfassung.....	53
8.	Literaturverzeichnis.....	54
9.	Danksagung.....	67
10.	Curriculum vitae.....	68

II. Abkürzungsverzeichnis

AAR	„Area at risk“
ACE	Angiotensin Convertig Enzym
ACS	Akutes Koronarsyndrom
ACT	„Activated clotting time“
AMI	Akuter Myokardinfarkt
AP	Angina Pectoris
Apo A/B	Apolipoprotein A/B
ASS	Aspirin
BMI	Body mass index
BMS	„Bare metal stents“
CABG	„Coronary artery bypass graft“
CI	Konfidenzintervall
CK-MB	Creatinkinase-MB-Isoenzym
cMRT	Kardiale Magnetresonanztomographie
CT	Computertomographie
DAPT	„Dual antiplatelet therapy“
DES	„Drug eluting stents“
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	„European Society of Cardiology“
Gd	Gadolinium
GRACE	„Gender, Race, And Clinical Experience“; Global Registry of Acute Coronary Events
HIT	Heparin induzierte Thrombozytopenie
KHK	Koronare Herzkrankheit
KM	Kontrastmittel

Abkürzungsverzeichnis

LAD	„Left anterior descending artery“
LDL	„Low density lipoprotein“
LGE	„Late gadolinium enhancement“
LV	Linker Ventrikel
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MACE	„Major adverse cardiac events“
MCP	Metoclopramid
MI	Myokardinfarkt
MO	Mikrovaskuläre Obstruktion
MRT	Magnetresonanztomographie
NaCl	Natriumchlorid
NSTEMI	Nicht-ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt
OR	Odds ratio
PCI	Perkutane Koronarintervention
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron System
RCA	„Right coronary artery“
RCX	„Ramus circumflexus“
RIC	„Remote Ischemic conditioning“ (entfernte ischämische Konditionierung)
STEMI	ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt
SSFP	„Steady-state free precession“ Sequenz
STIR	„T2-short tau inversion recovery“ Sequenz
TIMI	„Thrombolysis in myocardial infarction“
UFH	Unfraktioniertes Heparin

III. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Arbeitsdiagnose und Reperfusionstrategie bei STEMI und NSTEMI, adaptiert nach [2, 4].	13
Abbildung 2: MRT-Protokoll der MRT-Substudie, adaptiert nach Saad et al. [9].	29
Abbildung 3: Flowchart Studienpopulation cMRT Substudie.	31
Abbildung 4: Infarktgröße.	41
Abbildung 5: Mikrovaskuläre Obstruktion.	41

IV. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation des Myokardinfarkts, adaptiert nach Thygesen et al. [25]:.....	9
Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien der MonAMI Studie	27
Tabelle 3: Patientencharakteristika der eingeschlossenen und der ausgeschlossenen Patienten	33
Tabelle 4: Patientencharakteristika der cMRT Substudie	35
Tabelle 5: Prozedurale Charakteristika der eingeschlossenen und der ausgeschlossenen Patienten	37
Tabelle 6: Prozedurale Charakteristika der Patienten in der cMRT Substudie	38
Tabelle 7: cMRT Ergebnisse	40
Tabelle 8: cMRT Ergebnisse – zusätzliche Analyse	40
Tabelle 9: Prädiktoren der MO	42

1. Einleitung

Die häufigste Todesursache im Erwachsenenalter stellt nach wie vor die koronare Herzkrankheit (KHK) und die daraus resultierenden Komplikationen dar [1]. Diese umfassen unter anderem das akute Koronarsyndrom (ACS), worunter der ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt (STEMI), der Nicht-ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt (NSTEMI) und die instabile Angina Pectoris zusammengefasst werden. Der Einsatz von potenten Thrombozytenaggregationshemmern, wie der P2Y₁₂-Inhibitoren Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor, gemeinsam mit der Durchführung eines Herzkatheters mit perkutaner Koronarintervention (PCI) und Stentimplantation sind essenzieller Bestandteil der Therapie des ACS [2]. Die Entwicklung von Ticagrelor führte zu einer weiteren Reduktion von Komplikationen aufgrund von einer schnelleren und effizienteren Thrombozytenaggregationshemmung im Vergleich zu Clopidogrel [3].

Ein weiterer wesentlicher Bestandteil der Akuttherapie des ACS ist die intravenöse Gabe von Opioiden (Klasse IIa C Empfehlung in den aktuellen Leitlinien). Vor allem Morphin wird bei Patienten mit anhaltendem Brustschmerz und Angstzuständen eingesetzt, um die Aktivität des sympathischen Nervensystems zu reduzieren und somit die Vasokonstriktion der Gefäße herabzusetzen [2, 4]. Jedoch ist die Gabe von Morphin bei Patienten mit ACS umstritten, da die Magenentleerung sowie die Darmpassage verlangsamt werden und es regelhaft zu Übelkeit und Erbrechen kommt [5]. Diese Nebenwirkungen sind möglicherweise mit einem verspäteten Wirkbeginn der P2Y₁₂-Inhibitoren und einem frühen Behandlungsversagen (durch Stent-Thrombosen oder einer mangelnden Reperfusion) assoziiert [6-8]. Die unerwünschten Wirkungen von Morphin auf die gastrointestinale Passage können eventuell durch die Gabe des Antiemetikums Metoclopramid (MCP) aufgehoben werden, sodass die pharmakologischen Effekte der P2Y₁₂-Inhibitoren unbeeinflusst bleiben [9].

Im Gegensatz dazu beschreiben einige Studien einen möglichen kardioprotektiven Effekt von Opioiden bei Ischämie-bedingter Schädigung des Myokards. Es wird ein positiver Einfluss sowohl auf die Apoptose und Arrhythmogenität der Zellen als auch auf die fortschreitende Entzündung im Gewebe beschrieben [10-12]. Ein protektiver Effekt kann auch durch die entfernte ischämische Konditionierung (remote ischemic conditioning, RIC) erreicht werden. Jedoch konnten die vielversprechenden Effekte des RIC auf den Myokardschaden aus experimentellen Studien noch nicht eindeutig in klinischen Studien bei

ACS Patienten gezeigt werden [13-15]. Zudem ist der komplette Mechanismus der RIC noch nicht ausreichend verstanden. Allerdings konnte der endogenen Sezernierung von Opioiden ein großer Stellenwert in diesem Mechanismus zugeschrieben werden [16, 17]. Die Rolle von exogen zugeführten Opioiden in der RIC und der damit verbundenen Kardioprotektion ist in Studien nicht eindeutig geklärt, was unter anderem auch auf nicht randomisierte Designs zurückzuführen ist [18-21].

Ziel dieser Arbeit ist es, auf Grundlage der randomisiert kontrollierten MonAMI Studie, die Effekte einer Morphingabe mit oder ohne MCP Hinzunahme in Bezug auf den Myokardschaden bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt zu untersuchen. Die Beurteilung des Myokardschadens erfolgt mittels Magnetresonanztomographie (MRT) und genauerer Charakterisierung der Infarktgröße, der mikrovaskulären Obstruktion (MO) und der linksventrikulären Funktion (LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion).

2. Hintergrund

2.1 Myokardinfarkt

Der akute Myokardinfarkt entsteht pathophysiologisch auf der Basis einer länger anhaltenden Ischämie, welche zu einem Absterben der myokardialen Zellen führt. Die Ischämie resultiert aus einer Imbalance zwischen Sauerstoffangebot und -nachfrage. Diese entsteht in den meisten Fällen durch eine stenosierende Veränderung oder einen Verschluss des versorgenden Herzgefäßes, welche sich auf der Grundlage einer arteriosklerotischen Koronaren Herzkrankheit (KHK) entwickelt. Die KHK kann sich klinisch als stabil oder als ACS präsentieren. Im Falle eines ACS präsentieren sich die Patienten in einer Mehrzahl der Fälle mit typischen Symptomen, es kann aber auch nahezu symptomlos bei z.B. Diabetes-Patienten oder Frauen auftreten [22]. Das Leitsymptom, die Angina Pectoris (AP) mit Ausstrahlung in die oberen Extremitäten, den Kiefer oder in das Epigastrium, wird häufig von unspezifischen Symptomen wie Dyspnoe, generellem Unwohlsein, Schwindel, Hyper-/Hypotonie, Tachy- /Bradykardie sowie einer vegetativen Symptomatik, die Übelkeit, Kaltschweißigkeit und Blässe beinhaltet, begleitet [23, 24].

Instabile AP, ein STEMI und ein NSTEMI werden unter dem Begriff ACS zusammengefasst, welches mit potenziell lebensbedrohlichen Komplikationen einer KHK verbunden sein kann. Thygesen et al. haben den akuten Myokardinfarkt (AMI) definiert und in verschiedene Subgruppen unterteilt, wobei der klassische Infarkt mit Plaqueruptur einem Typ I Myokardinfarkt entspricht (Tabelle 1).

Tabelle 1: Klassifikation des Myokardinfarkts, adaptiert nach Thygesen et al. [25]:

Typ 1	Spontaner Myokardinfarkt aufgrund einer Ischämie, meist durch Ruptur einer bestehenden arteriosklerotischen Plaque (in der Regel bei vorhandener KHK) oder durch Dissektion einer Koronararterie
Typ 2	Sekundärer Myokardinfarkt aufgrund eines ischämischen Missverhältnisses, resultierend aus einem gestörten Sauerstoffangebot und -nachfrage. Meist hervorgerufen durch erhöhten kardialen Sauerstoffbedarf oder Sauerstoffverbrauch in Folge von Koronarspasmen, Embolien oder einer Sauerstoffunterversorgung bei z.B. Anämie oder Lungenerkrankung.
Typ 3	Plötzlicher Herztod meist mit vorausgegangener typischer Ischämie-Symptomatik oder neu aufgetretenen Elektrokardiogramm (EKG)-Veränderungen, die auf eine Myokardischämie hinweisen. Nachweis durch autoptischen Befund.
Typ 4a	Myokardinfarkt in Zusammenhang mit einer perkutanen Koronarintervention
Typ 4b	Myokardinfarkt durch Stentthrombose. Nachweis durch Angiographie oder Autopsie.
Typ 5	Myokardinfarkt im Verlauf einer koronaren Bypass-Operation

2.1.1 Epidemiologie

Obwohl die Inzidenz des Myokardinfarkts seit 2000 stetig abnimmt, sind Herzkreislauferkrankungen mit über einem Drittel der Todesfälle (37,2%) im Kalenderjahr 2016 immer noch die häufigste Todesursache in Deutschland. Von 910.902 Menschen starben 338.687 Menschen an einem kardiovaskulären Ereignis, wovon 14,4% auf einen AMI und 21,3% auf eine koronare Herzkrankheit zurückzuführen sind [26]. Die Situation in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) ist ähnlich: 2017 starben 647.457 Menschen an einem kardiovaskulären Ereignis, was 23% aller Todesursachen ausmacht [27]. Etwa alle 44 Sekunden tritt ein AMI in den USA auf [28].

Die Differenzierung zwischen STEMI und NSTEMI ist essenziell in Bezug auf die Prognose und das Management der verschiedenen Entitäten [2, 4]. Hier konnte in den letzten Jahren eine Dynamik der Inzidenzen beobachtet werden. Von 2005 bis 2009 stieg die Anzahl an Patienten, die mit einem NSTEMI in ein Krankenhaus eingeliefert wurden von 645/100.000 auf 727/100.000 in Deutschland, während die Inzidenz des STEMI von 631/100.000 auf 454/100.000 rückläufig war. Auch die Anzahl der erkrankten Patienten über 75 Jahren stieg um 4,6% an. Der Anteil der Patienten mit AMI gemessen an allen Krankenhauseinweisungen blieb jedoch mit 1181/100.000 konstant. Auch die Sterblichkeitsrate eines AMIs im Krankenhaus blieb trotz stetig besser werdenden Diagnostik- und Therapieoptionen unverändert hoch (10,8%). Zudem wurde beobachtet, dass die Inzidenz von Komorbiditäten und damit auch Risikofaktoren für einen AMI stetig steigen [29].

2.1.2 Pathophysiologie

Die Mehrzahl der AMI basieren auf einer vorbestehende KHK mit thrombotischem Verschluss oder hochgradiger Verengung einer Koronararterie. Jedoch gibt es auch eine Vielzahl anderer Ursachen, wie Koronarspasmen, Embolien anderer Genese, globale Ischämie oder Tachyarrhythmien [25]. Die unterschiedlichen Typen des AMI sind in Tabelle 1 zusammengefasst [30]. Die plötzlich einsetzende Ischämie des zu versorgenden Myokardareals verursacht eine Myozyten-Hypoxie, welche bei einer längeren Dauer schließlich zu einer Myokardnekrose führt. Das Ausmaß der Myokardnekrose ist einerseits abhängig von der Dauer des Verschlusses und der Zeit bis zur Reperfusion, aber auch von

der Existenz einer kollateralen Blutzirkulation für den Herzmuskel und von dem Ausmaß der koronaren mikrovaskulären Dysfunktion [31, 32].

Die Einteilung des AMI erfolgt auf der Basis des EKGs. Bei einer ST-Streckenhebung, welche länger als 20 Minuten andauert und zwei aufeinanderfolgende Ableitungen betrifft, handelt es sich um einen ST-Hebungsinfarkt (STEMI). Ist keine ST-Streckenhebung nachweisbar, jedoch eine Troponin-Erhöhung, spricht man von einem Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI). Diese Einteilung beeinflusst maßgeblich die nachfolgende Therapie, da ein STEMI umgehend revaskularisiert werden sollte (siehe Abbildung 1). Bei allen Infarkttypen[25] beginnt das Myozytensterben nach ca. 20 Minuten.

Der Infarkt, egal welcher Entität, breitet sich typischerweise als eine Art „Wellenfront“ aus. Beginnend zentral in der Area at risk (AAR) subendokardial dehnt sich das infarzierte Areal innerhalb von 4-6 Stunden weiter in subepikardiale Schichten aus, einschließlich der Ränder der AAR [32]. Hält dieser Prozess länger als 12 Stunden an, kommt es zu einer irreversiblen Nekrose des infarzierten Gebiets. Durch die Unterbrechung der Blutversorgung verliert das vom Koronargefäß versorgte Myokard im Sinne der Kontraktilität seine Funktion. Um die akut anfallenden erhöhten Füllungsdrücke sowie die erhöhte Wandspannung zu kompensieren, werden antidiuretische Peptide ausgeschüttet. Dies wird durch die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems und des sympathischen Nervensystems getriggert [33].

Auf zellulärer Ebene wird das Infarktgeschehen in drei ineinander übergehende Phasen eingeteilt [34]: In der Entzündungsphase kommt es durch die Minderperfusion und den Sauerstoffmangel zu einer Veränderung des Membranpotentials und zu einer Abnahme der ATP-Synthese. Folglich entsteht ein intrazelluläres Ödem und Entzündungsmediatoren werden ausgeschüttet. Zugleich begünstigt die Freisetzung von Enzymen und freien Radikalen die Entstehung der Nekrose. Die Proliferationsphase ist gekennzeichnet durch die Migration von Granulozyten, Makrophagen und Lymphozyten in das infarzierte Myokard. Die Proliferation von Fibroblasten begünstigt dann die strukturelle und funktionelle Entwicklung einer Narbe aus einem Kollagengerüst [35]. Im Verlauf nimmt die Myokardwanddicke ab, die Ventrikelgröße jedoch zu. Dies geschieht auch im nicht infarzierten Areal und wird als Remodeling bezeichnet [36].

Die initial kompensatorischen Mechanismen der neurohumoralen Aktivität begünstigen langfristig die weitere Dilatation des Ventrikels. Dies führt zu einem progressiven Funktionsverlust des linken Ventrikels, der die Entwicklung einer Herzinsuffizienz beschleunigt sowie mit einem erhöhten Risiko für Herzrhythmusstörungen einhergeht [33].

2.1.3 Risikofaktoren

Für die Entstehung eines ACS konnten diverse Risikofaktoren identifiziert werden. Neben den nicht modifizierbaren Faktoren, wie dem Geschlecht (Männer tendieren eher dazu ein ACS zu erleiden), dem Alter (mit steigendem Alter erhöht sich das Risiko an einem AMI zu versterben) und der Genetik, existieren zahlreiche beeinflussbare Faktoren [37]. Der Konsum von Alkohol und Tabak trägt maßgeblich dazu bei, an einem ACS zu erkranken. Ein erhöhter viszeraler Fettanteil, ein arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus sowie eine Dyslipidämie, subsumiert unter dem Begriff Metabolisches Syndrom, zählen zu den unabhängigen, modifizierbaren Risikofaktoren für einen AMI. Das Verhältnis von ApoB zu ApoA wird im Rahmen der Dyslipidämie als stärkster Faktor für ein erhöhtes Risiko gehandelt [38]. Die körperliche Inaktivität, vermehrter Stress und eine schlechte Ernährung beeinflussen die Entstehung eines ACS ebenfalls negativ.

2.1.4 ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt

Basierend auf einer Ischämie- Symptomatik im Zusammenhang mit typischen EKG-Veränderungen kann die Arbeitsdiagnose STEMI gestellt werden. Die ST-Streckenhebung wird im J-Punkt gemessen und sollte mindestens zwei zusammenhängende Ableitungen eines 12-Kanal-EKGs betreffen sowie für mehr als 20 Minuten andauern. Sind die genannten Bedingungen erfüllt, sollte eine zeitnahe Reperfusionstherapie mittels PCI innerhalb von 60 Minuten nach dem medizinischen Erstkontakt, angestrebt werden [2].

2.1.5 Nicht-ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt

Eine Troponin- Erhöhung, begleitet von einer Ischämie Symptomatik, tritt im Rahmen eines NSTEMIs sowohl ohne EKG Veränderungen als auch mit EKG Veränderungen (T-Negativierungen oder ST-Senkungen) auf. Eine Risikostratifizierung mittels Erhebung des hochsensitiven Troponins und dessen Dynamik (meist Abnahme direkt bei erstem Arztkontakt und dann 1 h danach) sowie anhand von klinischen Scores (z.B. des GRACE-

Scores) ist essenziell für das weitere Therapieprozedere. Ergibt sich hieraus ein sehr hohes Risiko für den Patienten, so sollte eine PCI innerhalb von 2 h erfolgen, ergibt sich ein hohes Risiko, so sollte eine PCI innerhalb von 24 h stattfinden und wird ein niedriges Risiko erhoben, so sollte eine elektive invasive Untersuchung vereinbart werden [39].

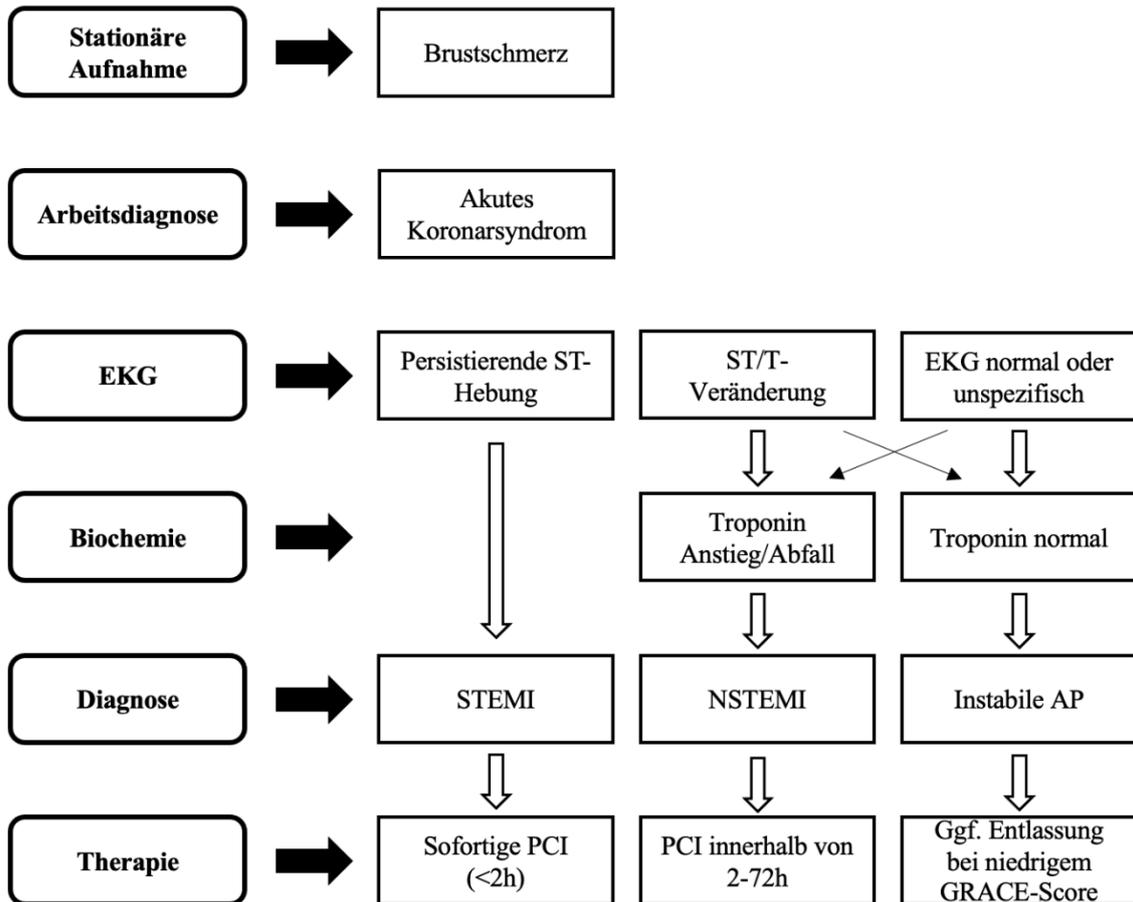


Abbildung 1: Arbeitsdiagnose und Reperfusionstrategie bei STEMI und NSTEMI, adaptiert nach [2, 4]. EKG = Elektrokardiogramm, STEMI= ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt, NSTEMI = Nicht-ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt, AP = Angina Pectoris, PCI = Perkutane Koronarintervention

2.1.6 Diagnose des Myokardinfarkts

Die Diagnose eines akuten Herzinfarkts wird aus der Kombination der klinischen Symptomatik, der Parameter des EKGs, der kardialen Biomarkerbestimmung, der Durchführung eines Herzultraschalls, sowie der Befunderhebung in der Koronarangiographie leitliniengerecht erhoben.

2.1.6.1 EKG

Das EKG spielt eine zentrale Rolle bei der Erstdiagnose eines AMIs, da es nahezu überall verfügbar und schnell anwendbar ist. Es ist nach der Anamnese und der körperlichen Untersuchung eines der ersten diagnostischen Mittel, welches innerhalb von 10 Minuten nach medizinischem Erstkontakt abgeleitet werden sollte [2]. Das EKG dient in erster Linie ST-Hebungen sowie Erregungsrückbildungsstörungen bei gefährdeten Patienten zu erkennen.

Der STEMI äußert sich, je nachdem wie lange eine Koronararterie verschlossen ist, in typischen EKG Veränderungen. Im Initialstadium ist das EKG charakterisiert von einer hoch positiven T-Welle. Nachfolgend zeigen sich ST-Hebungen in Ableitungen, deren positive Pole genau über dem Myokardareal, welches von der Ischämie betroffen ist, gelegen sind. Zudem lassen sich reziproke ST-Depressionen in den gegenüberliegenden Ableitungen darstellen. Für die Diagnose des STEMIs müssen mindestens zwei aufeinander folgende Ableitungen betroffen sein [40]. Nach einigen Tagen bildet sich die ST-Hebung zurück, und es zeigt sich eine zunehmende T-Negativierung mit R-Zackenverlust. Nach einigen Wochen ist das EKG durch verschiedene Pathologien in der ST-Strecke, der Q/T-Welle charakterisiert. Bei neu aufgetretenen Schenkelblöcken im EKG oder einer MI-Symptomatik bei Patienten mit einem Herzschrittmacher muss leitliniengerecht nach STEMI-Kriterien das weitere Management eingeleitet werden [2, 41].

Etwa ein Drittel aller NSTEMI-Patienten weisen keine EKG-Veränderungen auf. Daher ist bei einem unspezifischen EKG eine Biomarker-Bestimmung essenziell, um die Diagnose NSTEMI zu sichern [4].

2.1.6.2 Kardinale Biomarker

Die Bestimmung von kardialem Troponin ist heutzutage der Goldstandard bei der Erfassung von kardialen Biomarkern in der Akutdiagnostik [4]. Troponin ist ein Bestandteil des

Aktinfilaments in Myozyten, welches nur bei einer Schädigung des Myokards freigesetzt wird und somit nicht bei gesunden Patienten im Blut festgestellt werden kann. Es besteht aus mehreren Untereinheiten, wobei Troponin T und Troponin I eine größere Bedeutung zugeschrieben wird. Nach einem AMI steigen die Troponin-Werte innerhalb von 2-4 Stunden an und sind für mehrere Tage erhöht [42]. Die Bestimmung des Troponins ist essenziell bei der Verdachtsdiagnose eines NSTEMIs und spielt eine untergeordnete Rolle bei der Diagnosesicherung eines STEMIs [4].

Aufgrund der hohen Sensitivität und Spezifität von Troponin, hat der Biomarker einen hohen Stellenwert in der Diagnostik und der Risikostratifizierung nach einem kardialen Ereignis. Hinzu kommt die Möglichkeit, die Bestimmung von Troponin im Rahmen eines bedside-Tests [43] durchzuführen [42].

Aufgrund der Überlegenheit des Troponins in Bezug auf die Sensitivität, Spezifität, der Kinetik sowie der verlässlichen Korrelation mit der Infarktgröße, spielen länger bekannte Biomarker wie das Creatinkinase-MB-Isoenzym (CK-MB) [44] oder Myoglobin im Serum nur noch eine untergeordnete Rolle [42].

2.1.6.3 Echokardiographie

Die Echokardiographie komplettiert die Routine-Diagnostik bei Verdacht auf einen AMI. Da die Untersuchung nicht nur ubiquitär vorhanden und schnell durchzuführen ist, sondern auch eine hohe Aussagekraft der Befunde aufweist, stellt diese ein zentrales diagnostisches Hilfsmittel dar [23]. Es lassen sich regionale Wandbewegungsstörungen, die LVEF sowie Klappeninsuffizienzen darstellen. Zudem können mögliche Komplikationen eines AMI, wie eine Myokardruptur oder ein Papillarmuskelabriss dargestellt werden. Außerdem ist die Echokardiographie essenziell bei der Post-MI-Risikostratifizierung [45, 46]. In der Akutphase sollte die Echokardiographie jedoch insbesondere bei Patienten mit STEMI die Durchführung einer Koronarangiographie keinesfalls verzögern.

2.1.6.4 Koronarangiographie

Die Koronarangiographie muss bei allen Patienten mit AMI zur Detektion der meist ursächlichen Verengung bzw. des Verschlusses in den Koronararterien durchgeführt werden. Im Anschluss an die Diagnostik kann unmittelbar die Therapie mittels PCI erfolgen. In seltenen Fällen ist gelegentlich auch eine unmittelbare Bypass-Operation indiziert.

2.1.7 Therapie

2.1.7.1 Symptomatische Therapie

Neben der Überwachung der Vitalparameter sind die zentralen Ansatzpunkte der symptomatischen Therapie eines MI die Anxiolyse und die Schmerzreduktion.

Die Gabe von Benzodiazepinen sollte bei sehr ängstlichen Patienten in Erwägung gezogen werden. Bei der Schmerzreduktion steht die Gabe von intravenösen Opioiden (am ehesten Morphin) im Vordergrund. Die Sauerstoffgabe ist nur bei Patienten mit einer Sättigung unter 90% indiziert. Routineapplikation von Sauerstoff bei MI Patienten ist kontraindiziert, da diese mit einem größeren Myokardschaden assoziiert ist [47].

2.1.7.2 Reperfusion

Goldstandard ist die möglichst zeitnahe Reperfusion mittels PCI, um den Myokardschaden so gering wie möglich zu halten [48]. Mehrere Studien konnten zeigen, dass die PCI der Fibrinolyse hinsichtlich des klinischen Outcomes überlegen ist [49, 50]. Die A. radialis ist hierfür der Zugangsweg der Wahl [51]. Raber et al sowie Sabate et al konnten zudem zeigen, dass der Einsatz von „drug-eluting-stents“ (DES) dem Einsatz von reinen Metall-Stents (BMS) überlegen ist, da weniger Reinterventionen nötig sind [52, 53]. Später konnten Sabate et al in einer Follow-up Studie zusätzlich eine geringere Mortalität der DES-Patienten im Vergleich zu den BMS-Patienten zeigen [54].

Die Thrombusaspiration vor einer PCI konnte keinen Überlebensvorteil im Vergleich zu einer standardmäßig durchgeführten PCI darlegen und wird nicht routinemäßig eingesetzt [55].

2.1.7.3 Thrombozytenaggregationshemmung

Um einen akuten Stentverschluss zu vermeiden, ist die duale Plättchenhemmung (DAPT), welche aus einer Kombination von Aspirin und einem P2Y₁₂-Inhibitor besteht, essenzieller Bestandteil der Post-Infarkttherapie. Aspirin kann oral oder intravenös appliziert werden und hemmt irreversibel die Cyclooxygenase 1 und 2, sodass weniger Thromboxan A₂ freigesetzt wird. Thromboxan A₂ wird maßgeblich für die Thrombozytenaggregation gebraucht [56]. Zusätzlich wird im Rahmen der DAPT ein ADP-Rezeptor Antagonist (Clopidogrel, Prasugrel oder Ticagrelor) verabreicht. Ticagrelor senkt im Vergleich zu Clopidogrel signifikant die Mortalität, führt allerdings im selben Maße zu einer erhöhten Blutungsgefahr.

Das Risiko für intrazerebrale Blutungen war in beiden Kohorten vergleichbar [3]. Wiviott et al. konnten zudem zeigen, dass Prasugrel potenter und konstanter die Thrombozytenaggregation im Vergleich zu Clopidogrel hemmt [57]. Demzufolge sind Prasugrel und Ticagrelor die Mittel der Wahl bei der leitliniengerechten DAPT nach AMI. Die routinemäßige Applikation von Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten (Tirofiban, Eptifibatide und Abciximab) wird aufgrund von fehlendem Nutzen nicht empfohlen. Diese intravenös verabreichte Medikamentengruppe steht als Notfall-Therapie bei Patienten mit hoher Thrombuslast im verschlossenen Koronargefäß zur Verfügung [58].

2.1.7.4 Antikoagulation

Ein weiterer wesentlicher Bestandteil der AMI-Therapie ist die Antikoagulation. Unfraktioniertes Heparin (UFH), Bivalirudin sowie Enoxaparin stehen für die Hemmung der Koagulation zur Verfügung. Der Antithrombin-III-Heparin-Komplex inhibiert die Gerinnungsfaktoren effizienter und mit einer höheren Affinität als Antithrombin III allein. In einer Metaanalyse von Capodanno et al. konnte gezeigt werden, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen Heparin und Bivalirudin in Bezug auf die Mortalität und das Blutungsrisiko gibt [59]. Ebenfalls wurde von Valgimigli et al. mit der MATRIX-Studie kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Blutungsrate und der kardiovaskulären Komplikationen zwischen Heparin und Bivalirudin festgestellt [60]. Hieraus resultiert die aktuelle Leitlinien-Empfehlung der Klasse I für die Applikation von Heparin zur Antikoagulation bei STEMI-Patienten. Bivalirudin wird hingegen nur bei Patienten mit „Heparin induzierter Thrombozytopenie“ (HIT-I) empfohlen [2]. Die intravenöse Applikation von Enoxaparin sollte laut den aktuellen Leitlinien zur Behandlung von STEMI-Patienten in Erwägung gezogen werden, da eine Metaanalyse von Silvain et al. zeigen konnte, dass Enoxaparin im Vergleich zu unfraktioniertem Heparin hinsichtlich der Mortalität und Blutungskomplikationen überlegen ist [61].

2.1.8 Postinfarktbehandlung

Ziel der Postinfarktbehandlung ist die Sekundärprophylaxe zur Verhinderung weiterer kardialer Ereignisse. Neben der positiven Beeinflussung der Risikofaktoren (2.1.3) für ein kardiales Event und der regelmäßigen körperlichen Ausdaueraktivität, sind medikamentöse Maßnahmen von großer Bedeutung.

Eine niedrig dosierte Aspirin-Gabe ist bei allen Patienten nach AMI lebenslang indiziert. Baigent et al konnten mit einer Metaanalyse zeigen, dass unter ASS-Gabe das Reinfarkttrisiko deutlich verringert ist [62]. Eine DAPT mit ASS und Clopidogrel, Prasugrel oder Ticagrelor ist bei Patienten nach AMI, die eine PCI bekommen haben, für 12 Monate angezeigt. Eine verlängerte Plättchenhemmung über ein Jahr hinaus wird je nach individuellem Risiko des Patienten gestaltet.

Beta Blocker sind ebenfalls ein essenzieller Bestandteil der Postinfarktbehandlung, da diese nachweislich die Mortalität senken [63, 64].

Statine, welche die LDL-Cholesterin-Konzentration senken, sind als Sekundärprophylaxe nach AMI indiziert. Eine frühe intensivierete LDL-Cholesterin-Konzentration-Senkung konnte das Risiko für kardiale Folgeereignisse signifikant senken [65].

ACE-Hemmer, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron System (RAAS) beeinflussen und damit die Konzentration von Angiotensin II senken, sind bei allen Patienten im Rahmen der Post-Infarktbehandlung indiziert, da sie dem adverse remodeling entgegen wirken [66, 67]. Die 30-Tages-Mortalität konnte durch die Gabe von ACE-Hemmern signifikant gesenkt werden [68]. Pitt et al. zeigen mit ihrer Publikation, dass Aldosteron-Antagonisten ebenfalls bei Patienten mit einer LVEF <40% und bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz die 30-Tages Mortalität senken [69].

2.2 Morphin bei akutem Myokardinfarkt

2.2.1 Rolle von Morphin in der symptomatischen Therapie

Circa 36-63% der Patienten mit einem STEMI bekommen routinemäßig Morphin appliziert [70]. Patienten mit einem AMI haben aufgrund der Schmerzen und der Angst eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems, welche zu einer Vasokonstriktion führt. Die analgetischen und anxiolytischen Effekte von Morphin werden durch die Bindung an den präsynaptischen $\mu 1$ -Rezeptor erzielt. Diese Bindung wirkt auch der Aktivierung des sympathischen Nervensystems entgegen [71].

Außerdem bindet Morphin an periphere postsynaptische Opioid-Rezeptoren, die auch im Gastrointestinaltrakt zu finden sind. Der $\mu 2$ -Rezeptor ist hier von größter Bedeutung, da durch die Bindung des Morphins die gastrointestinale Motilität verringert wird. Dies kann maßgeblich dazu beitragen, dass oral verabreichte Medikamente verlangsamt aufgenommen werden [72, 73].

Um den möglichen Nebenwirkungen, wie Übelkeit und Erbrechen und der verlangsamt Darmassage von Medikamenten, entgegen zu wirken, kann zusätzlich Metoclopramid verabreicht werden [74].

Basierend auf diesen Erkenntnissen wurden weitere Studien eingeleitet, um die Auswirkungen von Morphin auf die Aktivität der P2Y₁₂-Hemmer zu untersuchen. Kubica et al. und Parodi et al. konnten zeigen, dass die intravenöse Gabe von Morphin mit einer verspäteten und abgeschwächten Wirkung von Prasugrel und Ticagrelor assoziiert ist [6, 7]. Dies kann zu einem Therapieversagen führen und geht mit einem erhöhten Risiko für ischämische Komplikationen einher [75]. Daher sollte die Gabe von Morphin zur Analgesie und Anxiolyse nur in Einzelfällen erfolgen [2]. Vor kurzem konnte außerdem in der MonAMI Studie der negative Effekt auf die Pharmakokinetik/-dynamik der P2Y₁₂-Inhibitoren unterstrichen und zusätzlich die positive Wirkung von der zusätzlichen Gabe MCPs auf diese nachgewiesen werden [9].

2.2.2 Einfluss von Morphin auf den Myokardschaden

Im vorherigen Kapitel ist eine negative Beeinflussung der Wirkung von P2Y₁₂-Inhibitoren durch Opioide, insbesondere Morphin, beschrieben worden. Es ist allerdings unklar, ob diese Ergebnisse auch direkt mit einem erhöhten Risiko für einen größeren Myokardschaden oder für klinische Komplikationen einhergehen. In einer Studie von Eitel et al war Morphin nicht mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen assoziiert [21], wohingegen

in anderen Studien die intravenöse Gabe von Morphin mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen bei NSTEMI-Patienten korreliert [76]. Bei Patienten mit STEMI wird der Effekt von Morphin auf den Myokardschaden zurzeit kontrovers debattiert. Im FAST-MI Register konnte kein negativer Einfluss von Morphin nachgewiesen werden [77], wohingegen in der ATLANTIC Studie Morphin mit einer gestörten ST-Strecken-Rückbildung assoziiert war [78].

Im Gegensatz hierzu wird in einigen Veröffentlichungen den Opioiden ein kardioprotektiver Effekt zugeschrieben. So beschrieben Eitel et al in ihrer Studie bei Patienten mit einer frühen Reperfusionzeit (<120 min) und einem reduzierten Koronarfluss (TIMI<2) eine signifikant kleinere Infarktgröße sowie eine kleinere MO im Vergleich zu Patienten, bei denen kein Morphin verabreicht wurde [21]. Diese Ergebnisse könnten durch kardioprotektive Eigenschaften von Opioiden erklärt sein: In Tierstudien konnte gezeigt werden, dass die Gabe von Morphin die Herzleistung verbessert und das Remodeling nach dem Infarkt günstig beeinflusst [79, 80]. Chen et al konnten für dieses Ergebnis die Aktivierung des PKC ϵ -ERK1/2 Signalweges und die daraus resultierende Inhibition der mPTP Öffnung als ursächlich darlegen [79].

Außerdem konnte in Studien sowohl den κ -Rezeptoren als auch den δ - Rezeptoren eine wesentliche Rolle in der Kardioprotektion zugeschrieben werden. Die Aktivierung der κ -Rezeptoren durch Morphin in Tierstudien hatte einen positiven Effekt auf die Infarktgröße und auch auf Herzrhythmusstörungen [81-84], wohingegen die Aktivierung der δ -Rezeptoren eine günstige Wirkung auf die Infarktgröße hatte [84-86]. Zudem hatten Wang et al in ihrer Studie eine Morphin-induzierte Reduzierung der Entzündung durch die Attenuierung von neutrophilen Lymphozyten im Myokardgewebe beschrieben [10]. Dies kann zu einer verminderten Infarktgröße führen und somit auch kardioprotektiv wirken.

Ein weiterer Ansatzpunkt zur Erklärung der möglichen Kardioprotektion von Morphin ist die „ischämische Fernkonditionierung“ (RIC). Die endogene Sezernierung von Opioiden ist ein wesentlicher Bestandteil des RIC- Mechanismus und kann einen möglichen Schaden durch Ischämie-bedingte Reperfusion verhindern [16, 17, 87, 88]. Bei der Gabe von exogenem Morphin fehlt momentan noch ein definitiver Beweis, dass ein ähnlicher Effekt erreicht werden kann, jedoch entfalten exogen zugeführte Opiode ihre Wirkung an denselben Rezeptoren wie endogene Opiode.

2.3 Kardiale Magnetresonanztomographie

Die kardiale Magnetresonanztomografie (cMRT) hat über die letzten 10-20 Jahre enorm an Bedeutung für die kardiovaskuläre Bildgebung gewonnen. Nicht nur der exzellente Weichteilkontrast und die fehlende Strahlenbelastung, sondern auch die hervorragende Beurteilung der Funktion und Morphologie des Myokards heben die cMRT von anderen Bildgebungsverfahren, wie zum Beispiel der Echokardiographie oder der Computertomographie (CT), ab. Die cMRT hat eine rasante Entwicklung vollzogen und ist heutzutage Goldstandard für die Infarktgrößenbestimmung und die Bestimmung der LV Volumina und Funktion.

Zur Bilderzeugung nutzt die cMRT ein starkes Magnetfeld, in dem Wasserstoffprotonen durch einen Hochfrequenz-Impuls angeregt werden. Kehren die Protonen in ihren Ausgangszustand zurück, werden elektromagnetische Wellen freigesetzt, die sich sowohl in ihrer Frequenz als auch in ihrer Amplitude unterscheiden. Diese Signale werden gespeichert und in ein Bild umgewandelt. Die Rückkehr der Protonen in ihren ursprünglichen Zustand wird Larmor-Präzession genannt. Eine Kontrastierung des Bildes wird durch die unterschiedliche Protonendichte der verschiedenen Gewebsarten möglich.

Wasserstoffprotonen werden longitudinal oder transversal angeregt. Die ursprünglich parallele Anordnung der Protonen wird durch den Hochfrequenz-Impuls in der longitudinalen Achse gestört, sodass eine kurzzeitige antiparallele Ausrichtung provoziert wird. Die Rückkehr in den Ausgangszustand ist die longitudinale Relaxation (Spin-Gitter Relaxation) oder auch T1-Relaxation. Die T1-Zeit ist umso länger, je dichter das Gewebe ist. Dementsprechend ist das Signal bei dichterem Gewebe geringer und besitzt in einem T1-gewichteten Bild eine geringere Helligkeit. Die transversale Relaxation oder auch T2-Relaxation beschreibt den Verlust der Phasengleichheit aufgrund der Inhomogenität des Magnetfelds. Diese wird auch Spin-Spin Relaxation genannt. Je dichter das Gewebe, desto länger ist die T2-Zeit und desto heller ist das entstandene Bildkorrelat, da das Signal stärker ist.

Durch den Einsatz von Gadolinium (Gd) als Kontrastmittel (KM) im cMRT können durch verschiedene An- und Abflutzeiten des KM im infarzierten oder gesunden Gewebe unterschiedlich kontrastierte Bildkorrelate generiert werden [89]. Die Kombination aus der durch die Ischämie hervorgerufenen Nekrose von Myozyten, welche eine Gd-Anreicherung im vergrößerten extrazellulären Raum zufolge hat, und der Bildung eines Ödems im

Interstitium, generiert ein starkes Signal in diesem Bereich [90]. Somit kann nach 10-15 Minuten ein hyperintenses Gebiet als Infarktzone in dem hypointensen Myokard mittels der late gadolinium enhancement (LGE) Sequenz dargestellt werden. Holman et al konnten zeigen, dass das Hyperenhancement dem Anteil des infarzierten Areals entspricht und die Infarktgröße widerspiegelt [91]. Kim et al konnten zusätzlich einen Unterschied zwischen irreversibel geschädigtem und normalem Myokard darlegen [92].

Somit kann die Gabe von Gd-KM im cMRT im Rahmen einer Bildgebung eines AMI in Bezug auf die Bestimmung von Infarktgröße und Vitalität wichtige Parameter liefern.

2.3.1 Prognostische Marker des cMRTs

Im Folgenden werden die etablierten cMRT Marker Infarktgrößenbestimmung, Ejektionsfraktionsbestimmung, Bestimmung der Mikrovaskulären Obstruktion, Quantifizierung des myokardialen Ödems und des myokardialen Salvage sowie die Bestimmung der Peri-Infarkt-Zone beschrieben. Bei der Bildgebung im Rahmen eines AMI mittels cMRT können die genannten Marker zur Risikostratifizierung des Patienten herangezogen werden.

2.3.1.1 Infarktgrößenbestimmung

Kim et al. und später auch Desch et al. konnten darlegen, dass der histopathologische Befund der Infarktgröße bestens mit den aus der cMRT generierten Bildern korreliert [92, 93]. Die im cMRT gemessene Infarktgröße konnte für Patienten mit STEMI als unabhängiger prädiktiver Faktor für kardiovaskuläre Folgeereignisse etabliert werden [94, 95]. Zudem konnte gezeigt werden, dass die Infarktgröße zur Vorhersage der Mortalität und Herzinsuffizienz dient. Somit ist die Bestimmung der Infarktgröße auch ein zuverlässiger klinischer Surrogat- Endpunkt in Studien [96, 97]. Außerdem bieten die cMRT-Bilder des Infarkts eine hervorragende Reproduzierbarkeit der Ergebnisse [98].

2.3.1.2 Bestimmung der Ejektionsfraktion

Die LVEF wird routinemäßig im klinischen Alltag mittels Echokardiographie bestimmt. Allerdings konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit Herzinsuffizienz die cMRT dem Echo überlegen ist, sodass die Bestimmung der LVEF mittels cMRT mittlerweile als Goldstandard gilt [99]. Außerdem konnten Grothues et al. zeigen, dass die cMRT aufgrund

seiner herausragenden Reproduzierbarkeit in Studien einen hohen Stellenwert im klinischen Alltag hat [100].

2.3.1.3 Bestimmung der mikrovaskulären Obstruktion

Die mikrovaskuläre Obstruktion (MO) als Ausdruck einer gestörten Mikrozirkulation im infarzierten Gebiet kann mittels kardialer MRT erhoben werden. Im Bereich einer MO konnte eine mikrovaskuläre Perfusionsstörung sowie eine mikrozirkuläre Dysfunktion festgestellt werden [101, 102]. Die MO stellt sich als hypointenses Areal innerhalb des hyperintensiven infarzierten Gebiets dar [101]. Die Beurteilung der MO kann sowohl früh (nach zwei Minuten) als auch nach 15-20 Minuten mittels der LGE-Sequenz erfolgen. Die spätere Bestimmung der MO mittels der LGE-Sequenz ist der früheren überlegen, da gezeigt werden konnte, dass diese ein unabhängiger Prognoseparameter für Patienten mit einem STEMI ist. Dies ist auf die bessere Korrelation mit der Mortalität sowie dem Reinfarktisiko zurückzuführen [103]. Zusätzlich zeigten Eitel et al. in ihrer Studie, dass die MO ein verlässlicher Vorhersageparameter für „major adverse cardiac events“ (MACE) ist. Patienten, die ein MACE erlitten, hatten größere Infarkte und eine signifikant größere MO [97]. Baks et al. beschreiben in ihrer Studie eine schwankende Inzidenz der Patienten mit MO von 30% bis zu 68% in unterschiedlichen STEMI- Kohorten [104].

2.3.1.4 Bestimmung des Myokardialen Ödems der „Area at risk“

Zur Bestimmung des myokardialen Ödems wird die T2-gewichtete cMRT-Bildgebung herangezogen. Die AAR entsteht distal der entstandenen Minderperfusion in Folge der Ischämie und ist somit einer drohenden Nekrose mit dem Verlust von Myozyten ausgesetzt [105]. Die durch das Ödem entstandene Schwellung beeinflusst die Kontraktilität der Myozyten negativ. Dies resultiert wiederum in einer Reduktion der LVEF [106]. Mittels einer „Turbo-Spin-Echo“-Sequenz und zusätzlicher Signalunterdrückung von Fett- und Blutgewebe, konnten Aletras et al. die exzellente Korrelation des histopathologischen Befunds der AAR mit der Darstellung des Ödems mittels cMRT darlegen. Das myokardiale Ödem wird in der T2-gewichteten cMRT als hyperintenses Gebiet im hypointensen normalen Myokard quantifiziert [107].

2.3.1.5 Myokardiales Salvage

Das gerettete Myokard (myokardiales Salvage) wird aus der Differenz aus AAR und der Infarktgröße bestimmt [108]. Das Ausmaß des Salvage hängt maßgeblich von der Dauer der Ischämie ab. Eine rasche Reperfusion resultiert in kleineren Infarktarealen, weniger MO und einem größeren myokardialen Salvage [109]. Eitel et al. zeigen in ihrer Studie, dass die Bestimmung des myokardialen Salvage die Erfassung des Reperfusionserfolges ermöglicht, und somit als unabhängiger Prognoseparameter für Patienten nach AMI gilt [110]. Jedoch hängt das Ausmaß des Ödems möglicherweise vom Zeitpunkt der Bestimmung ab, weshalb die Bedeutung des Salvage kontrovers diskutiert wird [111].

2.3.1.6 Bestimmung der Peri-Infarkt-Zone

Die Peri-Infarkt-Zone oder auch „Grey Zone“ wird als Übergangsbereich zwischen gesundem Myokard und Infarktnarbe nach AMI bezeichnet. Die „Grey Zone“ besteht sowohl aus Narbengewebe als auch aus gesunden Myozyten. Durch strukturelle Veränderungen in Folge des Remodelings, wird die Entstehung von langsamen Leitungsbahnen erleichtert. Die Myozyten in diesen Arealen können während der Herzaktion depolarisiert werden, sodass hieraus ventrikuläre Tachykardien entstehen [112, 113]. Robbers et al. zeigen, dass eine größere „Grey Zone“ mit einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Tachykardien einhergeht [114]. Demnach ermöglicht die Bestimmung der Peri-Infarkt-Zone eine Vorhersage von möglichen rhythmogenen Komplikationen. Allerdings gibt es noch keine standardisierten Auswertungsmethoden zur Bestimmung der Peri-Infarkt-Zone, sodass hier eine Vereinheitlichung der Analyse für einen klinischen Einsatz nötig ist.

3. Zielstellung der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, den Einfluss von Morphin auf den myokardialen und mikrovaskulären Schaden nach einem AMI zu untersuchen. Des Weiteren wird geprüft, ob eine Metoclopramid (MCP) Co-Administration zusätzlich zur Gabe von Morphin das Ausmaß der myokardialen und mikrovaskulären Schädigung beeinflusst. Mittels kardialer MRT werden das Ausmaß der Infarktgröße und MO dokumentiert.

4. Methoden

Die Fragestellung wird als vordefinierte Substudie der prospektiven, randomisierten, kontrollierten, einfach-verblindeten MonAMI Studie („Impact of Morphine Treatment with and without MCP co-administration on Platelet Inhibition in AMI⁶“), die am Universitären Herzzentrum Lübeck von Dezember 2015 bis Oktober 2018 durchgeführt wurde, bearbeitet [9].

4.1 Studiendesign und Patientenkollektiv der MonAMI Studie

In der randomisierten MonAMI Studie wurde der pharmakologische Effekt einer Morphingabe mit oder ohne simultaner MCP Applikation auf die Wirkung des Thrombozytenaggregationshemmers Ticagrelor bei einem AMI untersucht. Es wurden monozentrisch insgesamt 138 Patienten, die einen AMI erlitten, in die Studie eingeschlossen. Diese wurden in einem 1:1:1 Verhältnis nach einer Bolusgabe von 180 mg Ticagrelor den Studienarmen (a) intravenöse Gabe von NaCl (Placebo Kontrollgruppe); (b) intravenöse Gabe von 5 mg Morphin (Morphingruppe); oder (c) intravenöse Gabe von 5 mg Morphin zusammen mit 10 mg MCP (Morphin+ MCP Gruppe) zugeteilt. Alle Medikamente wurden vor der PCI appliziert. Die Randomisierung wurde mit versiegelten, nicht beschrifteten Umschlägen und computergenerierten nach STEMI und NSTEMI sortierten Zufallszahlen durchgeführt. Die vollständigen Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 2 ersichtlich.

Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien der MonAMI Studie

Studieneinschluss	Einwilligung des Patienten Keine Kontraindikationen Patientenalter >18 Jahren STEMI oder NSTEMI mit persistierender AP- Symptomatik und primärer PCI <24 h nach Beschwerdebeginn
Studienausschluss	Keine Einwilligung des Patienten Patientenalter < 18 Jahren Aktive Blutung oder Blutungsdiathese Medikation mit oraler Antikoagulation oder Clopidogrel/ Ticagrelor/ Prasugrel bzw. Glykoprotein IIb/IIIa Inhibitoren Morphin oder MCP Einnahme in den letzten 12h Fibrinolyse innerhalb der letzten 48h PCI oder aorto-koronare Bypass-OP innerhalb der letzten 3 Monate Kontraindikationen für eine Thrombozytenaggregationshemmung Leberfunktionsstörung GFR unter 30 ml/min Schwangerschaft/ Stillen Beteiligung an einer anderen Studie

Der primäre Endpunkt der MonAMI Studie war die Thrombozyten Reaktivität 2 Stunden nach der Bolusgabe von 180 mg Ticagrelor, welche mittels des VerifyNow-P2Y₁₂- Tests gemessen wurde. Die sekundären Endpunkte wurden wie folgt definiert:

1. Thrombozyten Reaktivität 0,5, 1, 4, 6, 24 Stunden nach der Bolusgabe von 180 mg Ticagrelor gemessen mittels des VerifyNow-P2Y₁₂- Tests
2. Thrombozyten Reaktivität 0,5, 1, 2, 4, 6, 24 Stunden nach der Bolusgabe von 180 mg Ticagrelor gemessen mittels des „Vasodilator Stimulated Phosphoprotein (VASP)- Tests“
3. Der Prozentsatz der Patienten mit erhöhter Thrombozyten Reaktivität während der Behandlung nach 0,5, 1, 2, 4, 6, 24 Stunden nach der Bolusgabe von 180 mg Ticagrelor gemessen mittels des VerifyNow-P2Y₁₂-Tests

4. Messung des Ticagrelor Plasmalevels und dessen aktive Metabolite im Serum nach 0,5, 1, 2, 4, 6, 24 Stunden
5. Erhebung der Infarktgröße mittels kardialer MRT im Zeitrahmen von 1-4 Tagen
6. Erhebung der MO mittels kardialer MRT im Zeitraum von 1-4 Tagen [9].

Die beiden letztgenannten Endpunkte wurden im Rahmen der hier präsentierten Substudie ausgewertet und analysiert.

Die Studie wurde nach der Helsinki Declaration im Sinne der guten wissenschaftlichen Praxis vollzogen. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission genehmigt (Aktenzeichen 15-152) und kann unter [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (Unique identifier: NCT02627950) eingesehen werden. Alle Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, gaben Ihre Einverständniserklärung.

4.2 PCI und medikamentöse Behandlung des Patientenkollektivs

Eine primäre PCI wurde innerhalb von 24 Stunden nach Symptombeginn nach aktuellen Standards und Leitlinien vollzogen. Hierbei wurde die für das akute Koronarsyndrom verantwortliche atherosklerotische Plaque bei einem Durchmesser von über 2 mm mittels eines DES versorgt. Bei eingeschränktem Koronarfluss nach PCI war es dem behandelnden Arzt freigestellt, eine Thrombektomie durchzuführen oder einen Glykoprotein Iib/IIIa Inhibitor zu applizieren. Des Weiteren erhielten alle in die Studie eingeschlossenen Patienten vor Beginn der PCI 500 mg Aspirin intravenös sowie 180 mg Ticagrelor oral. Während der Intervention wurde zusätzlich unfraktioniertes Heparin mit einer Ziel ACT (activated clotting time) von über 250 sec verabreicht. Anschließend wurde eine duale Plättchenaggregationshemmung mittels 2x 90 mg Ticagrelor plus Aspirin 100 mg für mindestens 12 Monate, gefolgt von einer Aspirin- Monotherapie für unbestimmte Zeit verschrieben. ACE- Hemmer, AT-1 Rezeptor-Blocker, Beta-Blocker sowie Statine wurden, gemäß den aktuellen Leitlinien, zur Einnahme empfohlen.

4.3 MRT- Protokoll und Auswertung der MonAMI-Substudie

In der MonAMI-MRT-Substudie wurde das MRT-Protokoll herangezogen, welches standardmäßig bei Patientin nach AMI im Rahmen von Studien angewandt wird. Im gesamten MRT- Protokoll werden Aufnahmen in der kurzen Achse vom Apex bis zur Basis mit einer Schichtdicke von 8-10 mm sowie in verschiedenen Langachsenschnitten angefertigt. Cine „Steady-state free precession (SSFP)“ Sequenzen ermöglichen die Bestimmung der LV-Volumina und Funktion. Das myokardiale Ödem wird in der „T2-short tau inversion recovery (STIR)“ Sequenz quantifiziert. Ungefähr 10 bis 15 Minuten nach Verabreichung eines Bolus KM (Gd-DTPA 0,15 mmol/kg) erfolgen die LGE Aufnahmen in einer T1-gewichteten „Inversion Recovery Gradient Echo“ Sequenz. Hierdurch kann die „späte MO“ sowie die Infarktnarbe quantifiziert werden. Der zeitliche Ablauf der MRT-Untersuchung ist in Abbildung 2 dargestellt. Die Untersuchung dauerte circa 40 Minuten.

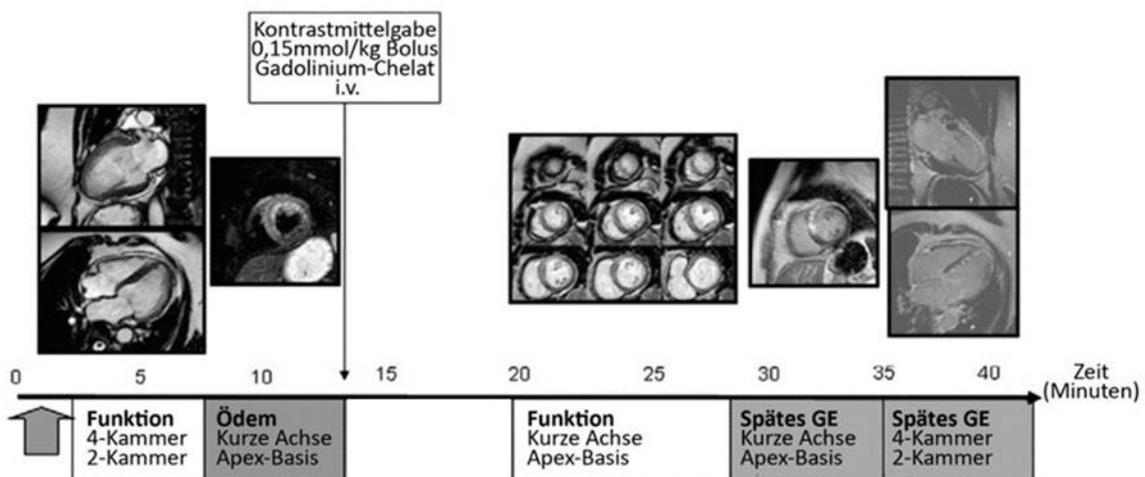


Abbildung 2: MRT-Protokoll der MRT-Substudie, adaptiert nach Saad et al. [9].GE= Gadolinium enhancement

Die Auswertung der MRT-Parameter erfolgte am „core-laboratory“ des Universitären Herzzentrums zu Lübeck. Bei der Auswertung der MRT-Bilder waren die Untersucher in Bezug auf die Patientendetails und Randomisierung verblindet. Das „core laboratory“ hat große Erfahrung in Bezug auf die wissenschaftliche und klinische Auswertung von cMRTs und gewährleistet eine exzellente Reproduktion der ausgewerteten Ergebnisse [115]. Sämtliche Auswertungen erfolgten in kontinuierlichen Kurzachsenschnitten von der Basis bis zum Apex unter Verwendung der zertifizierten Software „cmr42“ (Circle Cardiovascular

Imaging Inc., Calgary, Alberta, Canada). Regionen, die infarziertes Gewebe oder Gewebe mit einer MO enthielten, wurden mit einer halbautomatischen computer-generierten Grenzwerterkennung (>5 Standardabweichung in ≥ 10 benachbarten Bildpunkten) abgegrenzt und als Prozentsatz der linksventrikulären Masse angegeben (%LV). Die LV-Funktion und die Myokardmasse wurde in SSFP-Sequenzen durch Markierung der endokardialen und epikardialen Myokardgrenzen in der Endsystole und Enddiastole gemessen [115]. Falls eine MO vorhanden war, wurde diese mit in das Areal der Infarkt Narbe einbezogen und später separat quantifiziert.

4.4 Statistische Analyse

Die statistische Analyse erfolgte mit Hilfe der Software SPSS 23.0 (IBM, Armonk, New York, USA). Ein p- Wert von $<0,05$ wurde als statistisch signifikant festgelegt.

Die kategorischen Merkmale der Patientencharakteristika wurden als absolute Zahlen oder als prozentualer Anteil in Bezug auf die Gesamtpatientenzahl angegeben. Diese wurden mittels des Chi-Quadrat Tests gegenübergestellt. Kontinuierliche Variablen waren im Shapiro- Wilk Test nicht normalverteilt und wurden somit als Median mit Interquartilsabstand aufgeführt. Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mit Hilfe des nichtparametrischen Mann-Whitney U Tests bewertet. Die bei den Patienten vorliegenden Merkmale wurden zwischen solchen, die eine cMRT erhielten und in die Studie eingeschlossen wurden und jenen, die aufgrund fehlender MRT Daten nicht in die Studie eingeschlossen werden konnten, verglichen. Die Placebo-Gruppe wurde mit der Morphin-Gruppe und der Morphin +MCP-Gruppe hinsichtlich der Ergebnisse in der cMRT verglichen. Außerdem erfolgte für die kontinuierlichen Variablen des MRT-Endpunkts eine Varianzanalyse (ANOVA, analysis of variance) bzw. ein Kruskal Wallis Test gefolgt von einer post-hoc Analyse (Fisher's least significant difference) im Falle einer Signifikanz. Darüber hinaus wurde eine univariable und dann schrittweise multivariable logistische Regressionsanalyse angefertigt, um die Prädiktoren für das Auftreten der MO zu beurteilen. In der univariablen linearen Regressionsanalyse wurde zunächst evaluiert, welche Parameter signifikant (p-Werte $<0,05$) im Zusammenhang mit der MO stehen. Die signifikanten Parameter wurden dann in eine multivariablen logistischen Regressionsanalyse eingeschlossen, um unabhängige Prädiktionen herauszufiltern. Die Ergebnisse wurden als Odds Ratio (OR) mit einem Konfidenzintervall von 95% (CI) angegeben.

5. Ergebnisse

5.1 Studienpopulation

Von 340 Patienten mit AMI (STEMI und NSTEMI) konnten 138 Patienten konsekutiv in die MonAMI Studie eingeschlossen werden; 94 mit STEMI und 44 mit NSTEMI. Die Studienpopulation der MRT- Substudie reduzierte sich aufgrund von inkompletter cMRT-Datensätze (n=34; 24,6%) auf 104 Patienten. Diese Patienten mussten wegen fehlender Einwilligung zur Durchführung eines cMRTs (n=10), Klaustrophobie (n=9), metallischem Fremdmaterial (n=6), Tod oder einer schweren Komorbidität (n=5) oder aufgrund eines verfrühten Abbruchs der cMRT-Untersuchung (n=4) nachträglich aus der Substudie ausgeschlossen werden. Somit wurden 39 Patienten in die Placebo-Subgruppe, 36 in die Morphin-Subgruppe und 29 in die Morphin+ MCP-Subgruppe randomisiert. Dies ist in Abbildung 3 dargestellt.

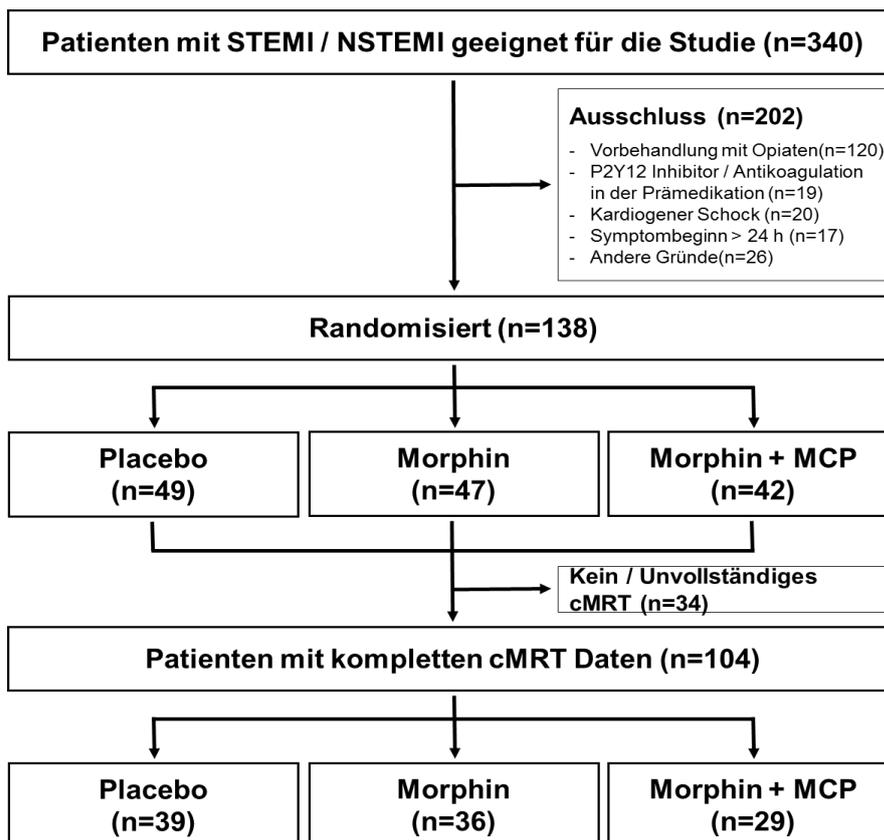


Abbildung 3: Flowchart Studienpopulation cMRT Substudie. STEMI= ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt, NSTEMI = Nicht-ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt, cMRT= Kardiale Magnetresonanztomographie, MCP= Metoclopramid

5.2 Patientencharakteristika

Die Charakteristika der Patienten, welche in die Studie eingeschlossen wurden (n=104), werden im Vergleich zu jenen, die nachträglich ausgeschlossen werden mussten (n=34) in Tabelle 3 dargestellt. Bei Studieneinschluss betrug das mediane Alter aller Patienten 64 Jahre. In beiden Subgruppen war die Mehrzahl der Patienten männlich. In der Prävalenz der kardiovaskulären Risikofaktoren (Rauchen, Arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie sowie Diabetes Mellitus) und bei der Berechnung des Body-Mass-Index (BMI) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. In beiden Vergleichsgruppen unterschieden sich die Werte für den systolischen Blutdruck und für die Herzfrequenz nicht signifikant. Lediglich die Werte für den diastolischen Blutdruck unterschieden sich signifikant ($p=0.008$). Hinsichtlich des früheren Auftretens eines Herzinfarkts oder eines Schlaganfalls, einer früheren PCI oder CABG- Operation sowie einer vorangegangenen peripheren Gefäßerkrankung ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in den Subgruppen. Auch bezüglich der STEMI und NSTEMI Entitäten, des medianen GRACE-Scores und der medianen Zeit von Symptombeginn bis zur Aufnahme zur PCI ließen sich keine signifikanten Unterschiede darstellen. Die Mehrzahl der Patienten hatte eine Killip-Klassifikation von 1 bei der Aufnahme. Die insgesamt angegebene Killip-Klassifikation und der mediane Troponin T Wert variierte in den beiden Subgruppen nicht signifikant ($p=0.804$; $p=0.329$).

Tabelle 3: Patientencharakteristika der eingeschlossenen und der ausgeschlossenen Patienten

Variable	Eingeschlossen (n=104)	Ausgeschlossen (n=34)	p
Alter (Jahre)	64 (55, 74)	65 (58, 75)	0.756
Weibliches Geschlecht	29/104 (28%)	9/34 (27%)	0.873
<i>Kardiovaskuläre Risikofaktoren</i>			
Raucher	45/104 (43%)	18/34 (53%)	0.326
Bluthochdruck	68/104 (65%)	19/34 (56%)	0.319
Hypercholesterinämie	30/104 (29%)	11/34 (32%)	0.698
Diabetes mellitus	23/104 (22%)	8/34 (24%)	0.864
Body mass index, kg/m ²	27 (25, 31)	30 (26, 32)	0.033
Systolischer Blutdruck, mmHg	135 (120, 153)	130 (111, 149)	0.331
Diastolischer Blutdruck, mmHg	80 (70, 90)	70 (60, 80)	0.008
Herzfrequenz, beats per minute	80 (66, 95)	75 (69, 85)	0.169
Vorhergehender Herzinfarkt	11/104 (11%)	6/34 (18%)	0.276
Vorhergehende PCI	15/104 (14%)	9/34 (27%)	0.108
Vorhergehende CABG	1/104 (1%)	1/34 (3%)	0.402
Vorhergehender Schlaganfall	6/104 (6%)	1/34 (3%)	0.514
Periphere Gefäß-Erkrankung	4/104 (4%)	2/34 (6%)	0.613
<i>Diagnose</i>			0.623
STEMI	72/104 (69%)	22/34 (65%)	
NSTEMI	32/104 (31%)	12/34 (35%)	
GRACE Score	112 (94, 129)	112 (97, 129)	0.931
Symptombeginn bis zur PCI (pain-to-balloon time), min	276 (150, 711)	234 (147, 1191)	0.644
Killip Klasse bei Aufnahme			0.804
1	93/104 (89%)	29/34 (85%)	
2	8/104 (8%)	4/34 (12%)	
3	1/104 (1%)	-	
4	2/104 (2%)	1/34 (3%)	
Troponin T bei Aufnahme, ng/l	192 (64, 577)	321 (52, 1485)	0.329

Die Daten werden angegeben als n/N (%) und als Median (interquartiler Bereich).

CABG = Coronary Artery Bypass Graft; GRACE = "Gender, Race, And Clinical Experience", Global Registry of Acute Coronary Events; MCP = Metoclopramid; NSTEMI = Nicht-ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt; PCI = Perkutane Koronarintervention; STEMI = ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt.

Die Patientencharakteristika der eingeschlossenen Patienten werden in den einzelnen Subgruppen Placebo (n=39), Morphin (n=36) und Morphin + MCP (n=29) in Tabelle 4 erläutert. Das mediane Alter aller Patienten betrug 63,5 Jahre, wobei die Mehrzahl der Patienten männlichen Geschlechts waren. Bezüglich der Prävalenz der kardiovaskulären Risikofaktoren in den Subgruppen zeigte sich kein Unterschied. Auch beim BMI lassen sich keine Unterschiede darstellen. Etwa 69% aller Patienten präsentierten sich mit einem STEMI und circa 31% mit einem NSTEMI. Hinsichtlich der Aufteilung der Diagnosen STEMI oder NSTEMI zeigten sich in der Placebo-Gruppe 69% der Patienten mit einem STEMI und 31% mit NSTEMI, in der Morphin-Gruppe 61% der Patienten mit STEMI und 39% mit NSTEMI und in der Morphin + MCP-Gruppe 79% mit STEMI und 21% der Patienten mit einem NSTEMI. Der mediane GRACE Score aller Patienten der Vergleichsgruppen betrug 112. Die mediane Zeit vom Einsetzen der ersten Symptome bis zur PCI betrug in der Placebo-Gruppe 284 min, in der Morphin-Gruppe 240 min und 288 min in der Morphin + MCP-Gruppe. Die Mehrzahl der Patienten hatte die Killip-Klasse I bei Aufnahme (92% versus 89% versus 86%). Der mediane Troponin T- Wert betrug 277 in der Placebo-Gruppe, 168 in der Morphin-Gruppe und 177 in der Morphin + MCP-Gruppe. Es ergaben sich bei den genannten Patientencharakteristika keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der Kontrollgruppe zur Morphin-Gruppe oder Morphin + MCP-Gruppe. Auch hinsichtlich des medianen maximalen Troponin T Werts und des medianen maximalen CK-MB Werts zeigte sich im Vergleich der Gruppen kein signifikanter Unterschied. In der Morphin-Gruppe war der mediane CK-MB Wert bei Aufnahme im Vergleich zur Placebo Gruppe signifikant größer (p=0.084).

Tabelle 4: Patientencharakteristika der cMRT Substudie

Variable	Placebo (n=39)	Morphin (n=36)	Morphin + MCP (n=29)	Placebo vs. Morphin p	Placebo vs. Morphin + MCP p
Alter (Jahre)	68 (56, 76)	62 (55, 74)	60 (51, 73)	0.518	0.163
Weibliches Geschlecht	12/39 (31%)	11/36 (31%)	6/29 (21%)	0.984	0.351
<i>Kardiovaskuläre Risikofaktoren</i>					
Raucher	17/39 (44%)	16/36 (44%)	12/29 (41%)	0.941	0.855
Bluthochdruck	26/39 (67%)	22/36 (61%)	20/29 (69%)	0.617	0.841
Hypercholesterinämie	13/39 (33%)	8/36 (22%)	9/29 (31%)	0.284	0.841
Diabetes mellitus	6/39 (15%)	9/36 (25%)	8/29 (28%)	0.298	0.218
Body mass index, kg/m ²	27 (25, 31)	27 (24, 30)	28 (25, 31)	0.414	0.766
Systolischer Blutdruck, mmHg	139 (125, 151)	130 (120, 160)	130 (120, 154)	0.482	0.311
Diastolischer Blutdruck, mmHg	80 (70, 90)	80 (70, 93)	80 (70, 92)	0.935	0.541
Herzfrequenz, beats per minute	80 (70, 103)	76 (65, 95)	80 (60, 90)	0.232	0.258
Vorhergehender Herzinfarkt	5/39 (13%)	2/36 (6%)	4/29 (14%)	0.280	0.907
Vorhergehende PCI	7/39 (18%)	3/36 (8%)	5/29 (17%)	0.221	0.940
Vorhergehende CABG	1/39 (3%)	-	-	0.333	0.385
Vorhergehender Schlaganfall	1/39 (3%)	2/36 (6%)	3/29 (10%)	0.509	0.177
Periphere Gefäß-Erkrankung	2/39 (5%)	1/36 (3%)	1/29 (3%)	0.604	0.739
<i>Diagnose</i>					
STEMI	27/39 (69%)	22/36 (61%)	23/29 (79%)	0.478	0.351
NSTEMI	12/39 (31%)	14/36 (39%)	6/29 (21%)		
GRACE Score	120 (96, 136)	107 (92, 125)	111 (88, 125)	0.304	0.256
Symptombeginn bis zur PCI (pain-to-balloon time), min	284 (148, 730)	240 (137, 777)	288 (197, 670)	0.876	0.802
<i>Killip Klasse bei Aufnahme</i>					
1	36/39 (92%)	32/36 (89%)	25/29 (86%)	0.410	0.672
2	2/39 (5%)	4/36 (11%)	2/29 (7%)		
3	-	-	1/29 (3%)		
4	1/39 (3%)	-	1/29 (3%)		
Troponin T bei Aufnahme, ng/l	277 (70, 647)	168 (72, 512)	177 (31, 1755)	0.577	0.741
Maximales Troponin T, ng/l	1523 (628, 4337)	1744 (960, 3071)	2214 (1441, 6193)	0.936	0.224
CK-MB bei Aufnahme, U/l	52.4 (23.3, 81.6)	62.6 (44.7, 113.5)	55.8 (41.0, 211.5)	0.084	0.329
Maximales CK-MB, U/l	70.7 (32.4, 107.8)	74.1 (36.6, 119.0)	64.5 (34.3, 202.3)	0.730	0.833

Die Daten werden angegeben als n/N (%) und als Median (interquartiler Bereich).

CABG = Coronary Artery Bypass Graft; CK-MB = Creatinkinase-MB-Isoenzym; GRACE = "Gender, Race, And Clinical Experience", Global Registry of Acute Coronary Events; MCP = Metoclopramid; NSTEMI = Nicht-ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt; PCI = Perkutane Koronarintervention; STEMI = ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt.

5.3 Prozedurale Charakteristika

Die Tabelle 5 stellt die prozeduralen Charakteristika der Patienten, welche in die cMRT-Substudie eingeschlossen werden konnten im Vergleich zu den nachträglich ausgeschlossenen Patienten dar. Mehr als die Hälfte aller Patienten wurden über einen radialen Zugangsweg kathetert. Hinsichtlich der Dauer des Eingriffs, der Durchleuchtungszeit und der Menge des applizierten Kontrastmittels gab es keine signifikanten Unterschiede in den Vergleichsgruppen. Im Hinblick auf die Anzahl der betroffenen Koronararterien ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede ($p=0.824$). Auch bezüglich der betroffenen Koronararterie zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p=0.836$). Bei der Mehrzahl der Patienten in beiden Vergleichsgruppen war der R. interventricularis anterior (LAD) betroffen. Alle Patienten wurden mittels eines DES versorgt, wobei 72% aller Patienten vordilatiert werden mussten. Die mediane Anzahl der benötigten Stents bei allen Patienten betrug 2 und 12 % aller Patienten mussten sich einer Mehrgefäß-PCI unterziehen. Etwa die Hälfte aller Patienten hatte einen TIMI- Flussgrad von 0 vor der PCI und circa 88% hatten einen TIMI-Flussgrad von 3 nach der PCI. Hinsichtlich des TIMI-Flussgrades vor PCI ergab sich kein signifikanter Unterschied in den beiden Vergleichsgruppen ($p=0.971$), bezüglich des TIMI-Flussgrades nach PCI allerdings schon ($p=0.037$).

Die prozeduralen Charakteristika in der Studienkohorte wurden in Tabelle 6 in den einzelnen Subgruppen verglichen. Die Mehrzahl der Patienten wurde über einen radialen Zugang kathetert. Die mediane Dauer des Eingriffs bei vergleichsgruppenübergreifend allen Patienten betrug 48 min., die mediane Durchleuchtungszeit 12 min und die mediane applizierte Kontrastmittelmenge 220 ml. Etwa 36% aller eingeschlossenen Patienten hatten eine Ein-Gefäß-Erkrankung, 33% eine Zwei-Gefäß-Erkrankung und 31% eine Drei-Gefäß-Erkrankung. Bei der Mehrzahl der Patienten war der R. interventricularis anterior (LAD) betroffen (46% in der Placebo-Gruppe, 42% in der Morphin-Gruppe und 59% in der Morphin+ MCP-Gruppe). 72% aller Patienten benötigten eine Vor-Dilatation. Die mediane Anzahl der verwendeten Stents betrug in allen drei Vergleichsgruppen 2. Hinsichtlich der Notwendigkeit einer Mehrgefäß-PCI, zeigte sich diese bei 5% in der Placebo-Gruppe, bei 14% in der Morphin-Gruppe und bei 21% der Patienten in der Morphin+ MCP-Gruppe und war damit signifikant größer in letzterer Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe ($p=0.049$). In Bezug auf den TIMI-Flussgrad vor der Intervention hatten die Mehrzahl der

Patienten einen Flussgrad von 0 (54% in der Placebo-Gruppe, 47% in der Morphin-Gruppe und 48% in der Morphin+ MCP-Gruppe). Im Vergleich dazu konnte nach der PCI bei fast allen Patienten ein TIMI-Flussgrad von 3 erreicht werden (92% der Placebo-Gruppe, 89% der Morphin-Gruppe und 93% der Morphin+ MCP-Gruppe).

Tabelle 5: Prozedurale Charakteristika der eingeschlossenen und der ausgeschlossenen Patienten

Variable	Eingeschlossen (n=104)	Ausgeschlossen (n=34)	p
Radialer Zugang	72/104 (69%)	19/34 (56%)	0.154
Dauer der Prozedur, min	50 (38, 61)	62 (39, 74)	0.146
Durchleuchtungszeit, min	10 (8, 16)	14 (9, 23)	0.173
Kontrastmittel, ml	200 (140, 273)	235 (150, 300)	0.251
<i>Anzahl der erkrankten Koronararterien</i>			0.824
1	38/104 (37%)	11/34 (32%)	
2	35/104 (34%)	11/34 (32%)	
3	31/104 (30%)	12/34 (35%)	
<i>Infarktgefäß</i>			0.836
LAD	50/104 (48%)	18/34 (53%)	
LCX	21/104 (20%)	7/34 (21%)	
RCA	33/104 (32%)	9/34 (27%)	
Vor- Dilatation	75/104 (72%)	24/34 (71%)	0.864
Anzahl der implantierten Stents	2 (1, 3)	1 (1, 2)	0.187
Mehrgefäß- PCI	13/104 (13%)	4/34 (12%)	0.910
Glykoprotein IIb/IIIa Antagonist	8/104 (8%)	3/34 (9%)	0.833
<i>TIMI- Flussgrad vor PCI</i>			0.971
0	52/104 (50%)	18/34 (53%)	
1	11/104 (11%)	4/34 (11%)	
2	19/104 (18%)	6/34 (18%)	
3	22/104 (21%)	6/34 (21%)	
<i>TIMI- Flussgrad nach PCI</i>			0.037
0	-	2/34 (6%)	
1	4/104 (4%)	1/34 (3%)	
2	5/104 (5%)	4/34 (12%)	
3	95/104 (91%)	27/34 (79%)	

Die Daten werden angegeben als n/N (%) und als Median (interquartiler Bereich).

MCP = Metoclopramid; PCI = Perkutane Koronarintervention; TIMI = Thrombolysis in Myocardial Infarction.

Tabelle 6: Prozedurale Charakteristika der Patienten in der cMRT Substudie

Variable	Placebo (n=39)	Morphin (n=36)	Morphin + MCP (n=29)	Placebo vs. Morphin p	Placebo vs. Morphin + MCP p
Radialer Zugang	25/39 (64%)	27/36 (75%)	20/29 (69%)	0.307	0.461
Dauer der Prozedur, min	50 (35, 68)	49 (36, 60)	52 (42, 61)	0.807	0.714
Durchleuchtungszeit, min	10 (8, 17)	11 (7, 17)	12 (7, 16)	0.920	0.916
Kontrastmittel, ml	190 (150, 300)	180 (140, 250)	200 (141, 295)	0.720	0.879
<i>Koronararterien</i>				0.182	0.818
1	12/39 (31%)	16/36 (44%)	10/29 (35%)		
2	12/39 (31%)	13/36 (36%)	10/29 (35%)		
3	15/39 (39%)	7/36 (19%)	9/29 (31%)		
<i>Infarktgefäß</i>				0.757	0.595
LAD	18/39 (46%)	15/36 (42%)	17/29 (59%)		
LCX	9/39 (23%)	7/36 (19%)	5/29 (17%)		
RCA	12/39 (31%)	14/36 (39%)	7/29 (24%)		
Vor- Dilatation	30/39 (77%)	22/36 (61%)	23/29 (79%)	0.138	0.814
Anzahl der implantierten Stents	2 (1, 3)	2 (1, 3)	2 (1, 3)	0.825	0.726
Mehrgefäß- PCI	2/39 (5%)	5/36 (14%)	6/29 (21%)	0.280	0.049
Glykoprotein IIb/IIIa Antagonist	5/39 (13%)	2/36 (6%)	1/29 (3%)	0.193	0.178
Aspirations- Thrombektomie	-	-	-	-	-
<i>TIMI Flussgrad vor PCI</i>				0.931	0.548
0	21/39 (54%)	17/36 (47%)	14/29 (48%)		
1	3/39 (8%)	4/36 (11%)	4/29 (14%)		
2	6/39 (15%)	6/36 (17%)	7/29 (24%)		
3	9/39 (23%)	9/36 (25%)	4/29 (14%)		
<i>TIMI Flussgrad nach PCI</i>				0.127	0.085
0	-	-	-		
1	3/39 (8%)	1/36 (3%)	-		
2	-	3/36 (8%)	2/29 (7%)		
3	36/39 (92%)	32/36 (89%)	27/29 (93%)		

Die Daten werden angegeben als n/N (%) und als Median (interquartiler Bereich).

MCP = Metoclopramid; PCI = Perkutane Koronarintervention; TIMI = Thrombolysis in Myocardial Infarction.

5.4 Kardiale Magnetresonanztomographie

In Tabelle 7 und 8 sowie in den Abbildungen 4 und 5 werden die Ergebnisse der cMRT-Analyse in den drei Subgruppen miteinander verglichen. Die mediane Zeit zwischen dem Erstereignis und des cMRTs betrug 3 Tage, ohne signifikante Unterschiede in den Vergleichsgruppen. Hinsichtlich der linksventrikulären Ejektionsfraktion, dem enddiastolischen und endsystolischen Volumen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Die mediane Infarktgröße (% LV) in der Placebo-Gruppe betrug 17.9%, in der Morphin-Gruppe 15.5% und in der Morphin+ MCP-Gruppe 23.7% der LV Masse. Hier ließ sich bei der Morphin-Gruppe eine signifikant kleinere Infarktgröße im Vergleich zur Placebo-Gruppe herausarbeiten ($p=0.047$). Im Gegensatz dazu konnte kein signifikanter Unterschied im Vergleich der Morphin+ MCP-Gruppe zur Kontrollgruppe gesehen werden ($p=0.491$). Hinsichtlich des Parameters MO, hatten in der Morphin-Gruppe (28%) im Vergleich zur Placebo-Gruppe (54%) signifikant weniger Patienten eine MO ($p=0.022$). Auch hier ließ sich im Vergleich der Morphin+ MCP-Gruppe und der Placebo-Gruppe kein signifikanter Unterschied darstellen ($p=0.914$). Zudem zeigen sich bei der Auswertung des Ausmaßes der MO gemessen an dem prozentualen Anteil der LV Masse ähnliche Ergebnisse. Im Vergleich zur Placebo-Gruppe, wo der mediane Wert 0.74% betrug, war dieser mit 0 in der Morphin-Gruppe signifikant kleiner ($p=0.037$). Demnach lag in der Morphin-Gruppe ein deutlich geringerer Anteil an MO (gemessen an der Masse des gesamten linken Ventrikels) vor. Im Gegensatz dazu war im Vergleich der Placebo-Gruppe zur Morphin+ MCP-Gruppe kein signifikanter Unterschied ersichtlich ($p=0.753$).

Im zusätzlich durchgeführten Vergleich aller 3 Behandlungsgruppen bestätigte sich der signifikante Unterschied hinsichtlich der Infarktgröße ($p=0.016$). In der post-hoc Testung waren sowohl der Vergleich zwischen der Kontrollgruppe und der Morphin-Gruppe ($p=0.037$) als auch der Vergleich zwischen der Morphin und der Morphin+ MCP-Gruppe signifikant ($p=0.06$). Die Kontrollgruppe und die Morphin+ MCP-Gruppe unterschieden sich hingegen nicht ($p=0.388$). Hinsichtlich des Ausmaßes der MO konnte in dieser Analyse kein signifikanter Unterschied bestätigt werden ($p=0.384$).

Tabelle 7: cMRT Ergebnisse

Variable	Placebo (n=39)	Morphin (n=36)	Morphin + MCP (n=29)	Placebo vs. Morphin		Placebo vs. Morphin + MCP	
				Medianer Unterschied ¹ (95% CI)	P ²	Medianer Unterschied ¹ (95% CI)	P ³
LVEF, %	54 (42, 57)	52 (43, 57)	51 (41, 58)	0 (-4, 6)	0.970	-1 (-7, 4)	0.790
LV EDV, ml	143 (127, 172)	144 (121, 181)	148 (134, 180)	-2 (-20, 16)	0.820	7 (-12, 25)	0.464
LV ESV, ml	69 (58, 96)	72 (52, 97)	76 (56, 93)	-1 (-16, 13)	0.890	4 (-10, 18)	0.602
Infarktgröße, %LV	17.9 (12.3, 32.9)	15.5 (5.0, 21.4)	23.7 (11.3, 37.2)	-5.9 (-12.3, -0.4)	0.047	3.0 (-5.2, 11.2)	0.491
MO	21/39 (54%)	10/36 (28%)	16/29 (55%)	-	0.022	-	0.914
MO, %LV	0.74 (0, 3.10)	0 (0, 1.40)	0.76 (0, 1.85)	0 (-0.9, 0)	0.037	0 (-0.8, 0.1)	0.753

Die Daten werden angegeben als n/N (%) und als Median (interquartiler Bereich). LVEF = Links ventrikuläre Ejektionsfraktion; MCP = Metoclopramid; MO = Mikrovaskuläre Obstruktion; EDV= Enddiastolisches Volumen; ESV= Endsystolisches Volumen.

¹Hoges-Lehman medianer Unterschied mit einem 95% Konfidenzintervall (CI).

²Mann-Whitney U Test für den Vergleich Placebo-Gruppe gegen Morphin-Gruppe.

³Mann-Whitney U Test für den Vergleich Placebo-Gruppe gegen Morphin+ MCP-Gruppe.

Tabelle 8: cMRT Ergebnisse – zusätzliche Analyse

Variable	Placebo (n=39)	Morphin (n=36)	Morphin + MCP (n=29)	P ¹
LVEF, %	54 (42, 57)	52 (43, 57)	51 (41, 58)	0.569
LV EDV, ml	143 (127, 172)	144 (121, 181)	148 (134, 180)	0.646
LV ESV, ml	69 (58, 96)	72 (52, 97)	76 (56, 93)	0.460
Infarktgröße, %LV	17.9 (12.3, 32.9)	15.5 (5.0, 21.4)	23.7 (11.3, 37.2)	0.016
MO, %LV	0.74 (0, 3.10)	0 (0, 1.40)	0.76 (0, 1.85)	0.384

Die Daten werden angegeben als Median (interquartiler Bereich). LVEF = Links ventrikuläre Ejektionsfraktion; MCP = Metoclopramid; MO = Mikrovaskuläre Obstruktion; EDV= Enddiastolisches Volumen; ESV= Endsystolisches Volumen.

¹Varianzanalyse

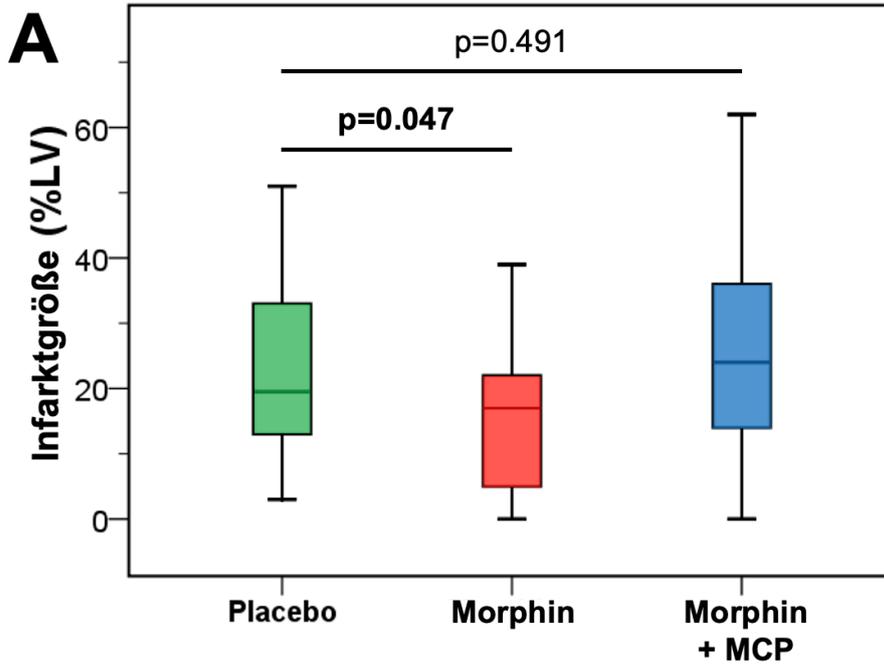


Abbildung 4: Infarktgröße. %LV = Prozentualer Anteil der linksventrikulären Masse; MCP = Metoclopramid.

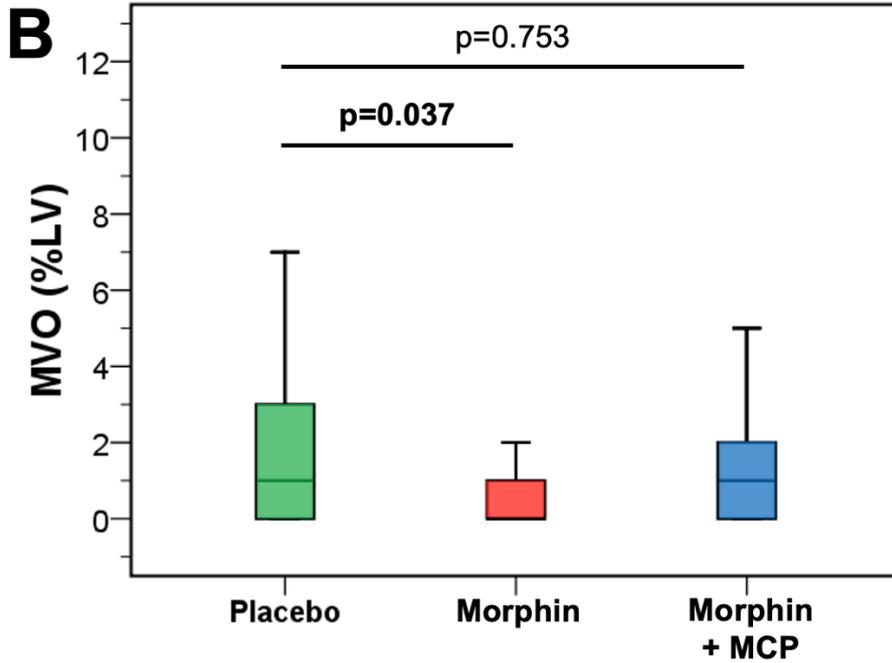


Abbildung 5: Mikrovaskuläre Obstruktion. %LV = Prozentualer Anteil der linksventrikulären Masse; MCP = Metoclopramid; MVO = Mikrovaskuläre Obstruktion.

5.5 Prädiktoren der MO

In Tabelle 8 wurde mittels univariabler und schrittweise multivariabler Regressionsanalyse berechnet, welche Parameter mit dem Auftreten einer MO in Verbindung stehen. Die Applikation von Morphin allein (ohne MCP) konnte in der multivariablen Analyse als unabhängiger protektiver Faktor für das Auftreten der MO identifiziert werden (OR 0.37; 95% CI 0.14-0.93; $p=0.035$). Das Auftreten eines STEMI war der einzige zusätzliche, unabhängige Parameter, der mit einem mikrovaskulären Schaden assoziiert war ($p=0.001$).

Tabelle 9: Prädiktoren der MO

Variable	Univariabel		Multivariabel	
	Odds ratio (95% CI)	p	Odds ratio (95% CI)	p
Morphin Gabe allein (ohne MCP)	0.32 (0.14-0.77)	0.011	0.37 (0.14-0.93)	0.035
STEMI	5.73 (2.10-15.62)	0.001	5.58 (1.99-15.62)	0.001
Troponin T bei Aufnahme, pro 100 ng/l	1.04 (1.01-1.08)	0.027	-	-
TIMI- Fluss vor PCI	0.69 (0.50-0.96)	0.028	-	-

95% CI = 95% Konfidenzintervall; PCI = Perkutane Koronarintervention; STEMI = ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt; TIMI = Thrombolysis in Myocardial Infarction.

Die univariable Berechnung beinhaltet alle Patientencharakteristika und prozeduralen Charakteristika.

6. Diskussion

6.1 Zentrale Aussagen

Die MonAMI-MRT-Substudie ist die erste Studie, die mittels randomisierten Designs den Einfluss einer Morphin-Gabe auf den myokardialen und mikrovaskulären Schaden bei Patienten mit STEMI und NSTEMI untersucht. In Anbetracht der dargestellten Ergebnisse lassen sich folgende Kernaussagen treffen:

1. Patienten, die Morphin erhielten, präsentierten sich mit einem signifikant kleineren Infarktschaden (Infarktgröße) und hatten ein geringeres Risiko für das Auftreten eines mikrovaskulären Schadens (MO).
2. Die alleinige Morphin-Gabe konnte als unabhängiger protektiver Faktor für das Auftreten einer MO identifiziert werden.
3. Die Co-Administration von MCP und Morphin führte hingegen zu keinem signifikanten Unterschied in Bezug auf die Infarktgröße oder MO im Vergleich zur Placebo-Gruppe.

6.2 Morphin-Gabe bei Patienten mit AMI

Klinische Daten zeigen, dass bei circa der Hälfte aller Patienten mit einem STEMI routinemäßig Morphin intravenös appliziert wird [70]. Ziel der Gabe ist es, die Schmerzen, die Angst und die Aktivierung des sympathischen Nervensystems zu reduzieren [20, 21]. Diese Herangehensweise deckt sich mit den aktuellen Leitlinien (2017), in denen mit einer Klasse IIa, Level C Empfehlung, die Gabe eines Opioids bei symptomatischen Patienten vorgeschlagen wird [2]. Jedoch hat sich die Stärke der Empfehlung im Vergleich zu der Leitlinie von 2012 (Klasse I, Level C) reduziert [41]. Ein großer Nachteil der Opiode ist die unerwünschte Nebenwirkung der verlangsamten Darmpassage und der hiermit verbundenen verlangsamten Aufnahme diverser Medikamente. Von großer Bedeutung in der Akuttherapie eines AMI ist insbesondere die verringerte Absorption der Plättchenaggregationshemmer bei gleichzeitiger Gabe eines Opioids, da dies mit einem erhöhten Risiko für ischämische Komplikationen und einer Stentthrombose einhergehen kann [6, 7]. Die verlangsamte Aufnahme von P2Y₁₂-Inhibitoren nach Morphin Applikation ist in diversen Studien belegt worden [8, 116]. Nun konnte auch die kürzlich veröffentlichte MonAMI Studie zeigen, dass einerseits die Morphin-Gabe einen negativen Einfluss auf die Pharmakokinetik/-dynamik der P2Y₁₂-Inhibitoren hat und dass andererseits die Co-

Administration von MCP die pharmakokinetischen und -dynamischen Eigenschaften der P2Y₁₂-Inhibitoren erhalten kann, da es die negativen Wirkungen von Morphin auf den Gastrointestinaltrakt antagonisiert. Vor allem konnte dieser Effekt in den ersten Stunden nach AMI belegt werden [9]. Die zusätzliche MCP-Gabe ist also potenziell mit einem besseren klinischen und interventionellen Outcome von Patienten mit AMI assoziiert. Die eben präsentierten Studien können dies jedoch nicht belegen, da primär die Plättchenfunktion als Surrogat-Endpunkt beurteilt wurde.

Es ist demnach immer noch unklar, ob eine veränderte Pharmakokinetik/-dynamik der Plättchenaggregationshemmer und dem damit verbundenen negativen Einfluss auf die Plättchenhemmung auch mit einem größeren Risiko für ischämische Komplikationen oder MACE assoziiert ist. Um dies zu verifizieren, braucht es gut strukturierte, randomisierte Studien mit klinischen Endpunkten und ausreichend große Fallzahlen. Es gibt aktuell nur einige Studien mit unterschiedlichen Ergebnissen, die allerdings auch methodische Limitationen aufweisen. In dem CRUSADE Register, angelegt von Meinel et al., war die Morphin Gabe bei NSTEMI-Patienten mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen assoziiert. Von insgesamt 57039 eingeschlossenen Patienten erhielten 17003 Patienten innerhalb von 24h nach Symptombeginn Morphin. Diese Patienten-Gruppe hatte nicht nur ein signifikant höheres Risiko zu versterben (OR 1.48, 95% CI 1.33-1.64), sondern auch eine höhere Mortalität im Krankenhaus (OR 1.41, 95% CI 1.26-1.57) als die Vergleichsgruppe [117]. Auch Furtado et al. konnten in ihrer Studie ähnliche Ergebnisse bei NSTEMI-Patienten postulieren. Hier war die Gabe von Morphin zusammen mit Clopidogrel bei 5438 Patienten mit einem erhöhten Aufkommen von ischämischen Komplikationen assoziiert. Dies konnte bei 3462 Patienten, die kein Clopidogrel bekommen haben (Kontrollgruppe), nicht beobachtet werden [118].

Der Einfluss von Morphin bei STEMI-Patienten wird kontrovers debattiert. Zum einen zeigte die ATLANTIC-Studie, dass die Morphin-Gabe mit einer gestörten ST-Streckenrückbildung assoziiert ist [78]. Dieser Endpunkt wurde jedoch auch als Surrogat-Parameter bewertet. Zum anderen wurde in der FAST-MI Kohorte von 2010 und in einer Studie von Bonin et al. gezeigt, dass die Morphin Applikation nicht mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen assoziiert war. Die primären Endpunkte dieser Studie waren unter anderem das Auftreten von Herzversagen, eines kardiogenen Schocks, eines Myokardinfarkts, einer instabiler AP und eines Schlaganfalls innerhalb eines Jahres.

Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der Patientengruppe, die eine Morphin-Gabe bekommen hatte und der Kontrollgruppe dargestellt werden (26.2% vs. 22.0%, $p=0.15$). Auch hinsichtlich der Mortalität konnte kein signifikanter Unterschied im Vergleich der beiden Gruppe festgestellt werden ($p=0.89$) [20].

Angesichts der eingeschränkten Datenlage hinsichtlich klinischer Endpunkte kann die cMRT eine valide Methode zur Bestimmung der Infarktgröße oder der mikrovaskulären Schädigung zusätzliche Einblicke in Bezug auf die Auswirkungen einer Morphin-Gabe bei Patienten mit AMI liefern. Die Infarktgröße und der mikrovaskuläre Schaden sind etablierte Surrogat-Parameter für das klinische Outcome und kardiovaskuläre Komplikationen. Stiermaier et al. konnten dies in Ihrer Studie mittels eines cMRT- basierten Risikoscores belegen [115]. Auch Niccoli et al. zeigten den hohen Stellenwert eines cMRT in Bezug auf die Risikobewertung hinsichtlich kardiovaskulärer Komplikationen nach einem AMI [119].

Jedoch gibt es auch bei den Studien, die mit Hilfe eines standardisierten cMRT-Protokolls die Infarktgröße und den mikrovaskulären Schaden quantifizieren, zum Teil unterschiedliche Resultate. In der nicht randomisierten Studie von de Waha et al. zeigte sich bei 276 STEMI Patienten nach intravenöser Gabe von Morphin ein suboptimaler Reperfusionserfolg. Diese Patienten hatten ein größeres Infarktareal und einen höheren mikrovaskulären Schaden als die Patienten in der Vergleichsgruppe [18]. Im Gegensatz dazu zeigte eine kürzlich veröffentlichte Substudie von Eitel et al. bei 734 STEMI-Patienten keinen negativen Einfluss einer intravenösen Morphin Applikation auf den Myokardschaden oder in Bezug auf kardiovaskuläre Komplikationen. Außerdem konnte in dieser großangelegten Multicenter Substudie der AIDA STEMI-Studie dargestellt werden, dass die Patienten, die eine frühe Reperfusion mittels PCI innerhalb von 120 Minuten erhalten hatten und sich mit einem reduzierten TIMI-Flussgrad (<2) in der infarzierten Koronararterie präsentierten, ein kleineres Infarktareal und einen signifikant niedrigeren mikrovaskulären Schaden im Vergleich zu der restlichen Studienpopulation hatten [21]. Diese Ergebnisse bestärken die These, dass Morphin vor allem in der frühen Phase einer Ischämie einen kardioprotektiven Effekt haben könnte. In der Subgruppe der Patienten mit einer längeren Ischämie-Zeit und einem guten Fluss im Infarktgefäß konnte dieser Effekt nämlich nicht nachgewiesen werden. Außerdem zeigt Eitel et al., dass nicht nur die Zeit bis zur

Reperfusion, sondern auch der TIMI-Flussgrad ein Prädiktor für den Myokardschaden ist [21].

Die vorliegende Substudie der MonAMI Studie ist, nach unserem besten Wissen, die erste, die den Effekt einer Morphin Gabe bei NSTEMI- und STEMI-Patienten in einem randomisierten Design untersucht. Es zeigte sich bei den 36 Patienten, welche in die Morphin-Gruppe randomisiert wurden, ein signifikant kleinerer Myokardschaden sowie ein geringeres Risiko für das Auftreten einer mikrovaskulären Obstruktion im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Dieses Resultat kann durch mögliche kardioprotektive Effekte von Opioid-Agonisten, die in vorherigen Studien beschrieben wurden, erklärt werden. Liu et al. haben in ihrer Tierstudie mit Kaninchen beobachtet, dass die Morphin-Gabe die Herzleistung der Tiere verbesserte und möglicherweise das Remodelling des Gewebes nach einem Infarkt reduzierte [80]. Es ist jedoch bislang unklar über welche Signalweg eine Morphin Gabe mögliche kardioprotektive Effekte vermittelt. Ling et al. konnten eine Signalweiterleitung über zentrale Opioidrezeptoren identifizieren [120], wohingegen Chen et al. eine Verbindung mit möglichen kardioprotektiven Effekten einer Morphin Gabe in der Aktivierung des peripheren PKC ϵ -ERK1/2 Signalwegs und der damit verbundenen Inhibierung der mPTP-Öffnung sehen [121]. Auch Schultz et al. schreiben der Aktivierung von Opioidrezeptoren bei der Übertragung der ischämischen Präkonditionierung von Ratten-Myokard eine wichtige Rolle zu [122]. Außerdem konnte gezeigt werden, dass die Postkonditionierung mittels Hydromorphin in Tierstudien einen günstigen Einfluss auf den Reperfusionsschaden im Myokard von Ratten hat. Hierfür konnte die Aktivierung des P13K/Akt/eNOs als ursächlich identifiziert werden [123]. Morphin als nicht- selektiver Opioid-Agonist kann die möglichen positiven Effekte auf das Myokard nicht nur über eine Interaktion mit den κ - Rezeptoren, sondern auch über μ - und δ - Rezeptoren ausüben. Eine Interaktion mit den κ - Rezeptoren durch eine Morphin-Gabe war in Tierstudien mit einer kleineren Infarktgröße und einem positiven Effekt auf Herzrhythmusstörungen assoziiert [81, 82, 84]. Eine Aktivierung der δ - Rezeptoren war hingegen nur mit einer Reduzierung der Infarktgröße vergesellschaftet [83, 84, 124]. Außerdem wirkt Morphin, unter anderem über die Interaktion mit μ - Rezeptoren der Aktivierung des sympathischen Nervensystems entgegen [20]. Dies reduziert die Vasokonstriktion der Gefäße und wirkt sich günstig auf entstehende Tachykardien oder einen erhöhten Blutdruck aus. Hieraus resultiert eine

reduzierte Herzarbeit, welche den myokardialen Schaden in Folge eines AMI limitieren könnte.

Eine Linderung der Schmerz- und Angstsymptomatik des Patienten durch eine Morphin Gabe kann die Situation zusätzlich positiv beeinflussen. Durch die Angstreaktion des Patienten können Herzrhythmusstörungen getriggert werden. Eine Morphin Gabe wirkt sich positiv auf das Wohlbefinden des Patienten aus und kann somit die proarrhythmogene Angstreaktion unterdrücken, welches sich wiederum günstig auf die Infarktgröße und Komplikationen des AMI auswirken kann [20].

Ein weiterer Ansatzpunkt, um die kardioprotektiven Effekte einer Morphin Applikation zu erklären, ist, dass die Morphin-Gabe mit einer reduzierten Entzündungsreaktion assoziiert ist. Durch die Attenuierung von neutrophilen Lymphozyten im Myokardgewebe und eine Aktivierung des Endotheliums werden weniger Entzündungsmediatoren, vor allem Il-6, ausgeschüttet [10, 125]. Hieraus resultierte eine kleinere Infarktgröße im Vergleich zu den Probanden, die kein Morphin appliziert bekamen.

Auch das Modell der entfernten ischämischen Konditionierung (RIC) ist eine mögliche Erklärung unserer Ergebnisse. In diesem Verfahren soll der Reperfusionsschaden am Herzen durch multiple kurze Ischämie- und Reperusionszyklen an einem herzentfernten Organ reduziert werden. Die RIC kann in Prä-, Per- und Postkonditionierung in Relation zur kardialen Ischämiezeit unterteilt werden [126]. Erstmals wurde das Modell der RIC von Przyklenk et al. 1993 beschrieben, wobei kurze Ischämie- und Reperusionsphasen im Ramus circumflexus zu einer kleineren Infarktgröße im Versorgungsgebiet der RIVA führten [127]. Die Entdeckung von Schmidt et al., dass die RIC auch während der kardialen Ischämiephase vielversprechend eingesetzt werden kann, legte dann die Basis für darauffolgende klinische Studien [128]. Allerdings ist der Wirkmechanismus der RIC bislang weitestgehend unklar. Es scheint jedoch die endogene Sezernierung von Opioiden in den systemischen Kreislauf von zentraler Bedeutung zu sein. Diese gelangen dann über den Blutstrom bis ins Myokard, um hier dann ihre kardioprotektive Wirkung zu entfalten [16, 17]. Die vielversprechenden Ergebnisse aus diversen experimentellen Studien konnten jedoch nicht in klinischen Studien einheitlich dargestellt werden. Einerseits konnten Eitel et al. und Stiermaier et al. in ihren Studien zeigen, dass RIC mit einer geringeren Infarktgröße, weniger MACE und einer geringeren Inzidenz von Herzinsuffizienz nach einem Infarkt

assoziiert war [13, 14]. Im Gegensatz dazu beschreiben Hausenloy et al. in ihrer Studie keinen Vorteil bei STEMI-Patienten nach RIC. Innerhalb von 12 Monaten nach dem Infarkt-Ereignis hat die RIC das klinische Outcome nicht verbessert. Auch in Bezug auf eine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz ergaben sich keine Unterschiede [129].

Exogen applizierte Opioide entfalten ihre Wirkung an denselben Orten wie endogen sezernierte Opioide. Daher kann davon ausgegangen werden, dass man mit exogen verabreichtem Morphin möglicherweise einen Conditioning-ähnlichen Effekt erreicht. Jedoch fehlt hier ein definitiver Beweis aus klinischen Studien, dass exogen verabreichte Opioide ähnliche kardioprotektive Effekte haben wie endogen sezernierte Opioide.

6.3 MCP-Co-Administration zu Morphin bei Patienten mit AMI

Überraschenderweise konnten wir bei Patienten, die in die Morphin+ MCP-Gruppe randomisiert wurden, keine Reduktion der Infarktgröße oder der mikrovaskulären Obstruktion beobachten. In der MonAMI Studie beeinflusste die Co-Administration von MCP zu Morphin die Plasmakonzentration von Ticagrelor positiv. Es wurde postuliert, dass MCP die unerwünschte Wirkung von Morphin auf den Gastrointestinaltrakt, besonders in den ersten Stunden nach dem Infarkt-Ereignis, aufheben kann [9]. Damit wird eine effektive Plättchenaggregationshemmung früher als bei einer alleinigen Gabe von Morphin erreicht. Es wurde die Hypothese erstellt, dass die Applikation von MCP und Morphin bei Patienten mit AMI das Outcome verbessern könne, da sich die Patienten durch eine ggf. bessere Perfusion des Infarktgebietes mit einem kleineren Infarktareal und einer besseren mikrovaskulären Zirkulation präsentieren als jene, die nur Morphin erhalten haben. Dies konnte unsere Substudie nicht belegen. Eine mögliche Interaktion der beiden Pharmaka in Bezug auf die Kardioprotektion kann nicht vollständig ausgeschlossen werden. Diese erscheint jedoch aufgrund der aktuellen Studienlage eher unwahrscheinlich. Die Ergebnisse können am ehesten mit den Unterschieden sowohl in den Patientencharakteristika als auch in den prozeduralen Charakteristika erklärt werden, die durch fehlende MRT-Daten bei einem Teil des Studienkollektivs zustande kamen. In der MCP+ Morphin-Vergleichsgruppe hatten die Patienten häufiger einen STEMI und einen schlechteren TIMI-Fluss im Infarktgefäß. Zudem war die Dauer bis zur Revaskularisierung länger. Außerdem hatte eine Mehrzahl der Patienten in dieser Studiengruppe einen Verschluss der LAD sowie eine

höhere Anzahl eine Mehrgefäß-PCI im Vergleich zu den anderen Gruppen. Ein STEMI ist meist durch einen vollständigen Verschluss einer Koronararterie charakterisiert, weshalb eine schnelle Intervention von Nöten ist, da sonst eine irreversible Nekrose droht. Das Infarktareal ist daher tendenziell größer und es resultiert ein schwerwiegenderer Infarkt als bei Patienten mit einem NSTEMI. Bei einem NSTEMI ist häufig nur die subendokardiale Wandschicht des Myokards betroffen, es ergibt sich also in der Regel ein kleineres Infarktareal als bei einem STEMI. Erschwerend hinzu kommt, dass die Patienten in der MCP+ Morphin-Gruppe auch im Durchschnitt eine längere pain-to-balloon Zeit hatten. Demnach war hier die betroffene Koronararterie länger verschlossen als in den Vergleichsgruppen, wodurch ein größerer Infarkt und eine ausgeprägtere Schädigung der mikrovaskulären Zirkulation resultieren können. Die myokardiale Nekrose kann demnach in dieser Subgruppe schon so weit fortgeschritten gewesen sein, dass es zu spät oder irreversibel war, um noch stunnig myocardium, also potenzielles vitales Gewebe, zu retten. Die längere pain-to-balloon Zeit kann eine Erklärung für den im Durchschnitt schlechteren TIMI-Flussgrad im Koronargefäß vor der Intervention in der MCP+ Morphin-Gruppe im Vergleich zu den anderen Gruppen sein. Ein schlechterer Fluss im Gefäß kann dann auch ein größeres Infarktareal zur Folge haben. Der protektive Effekt des Morphins wurde demnach in der MCP+ Morphin-Kohorte durch die im Vergleich zur Kontrollgruppe ausgeprägteren Infarkte möglicherweise aufgehoben.

Die Ergebnisse unserer Studie legen die Vermutung nahe, dass die negativen Eigenschaften von Morphin auf den gastrointestinalen Trakt, also die verzögerte Absorption von P2Y₁₂-Inhibitoren im Rahmen eines AMIs, eine untergeordnete Rolle in Bezug auf den Myokardschaden und die mikrovaskuläre Obstruktion, quantifiziert mittels cMRT, spielen. Die kardioprotektiven Effekte eines Opioid-Agonisten könnten in diesem Fall einen höheren Stellenwert besitzen als eine Steigerung des Plasmaspiegels eines Thrombozytenaggregationshemmers. MCP hat eventuell nicht nur die negativen Effekte von Morphin auf den Magen-Darmtrakt aufgehoben, sondern auch ein Teil der positiven kardioprotektiven Wirkungen. Diese Thesen gilt es jedoch mit größer angelegten Studien zu verifizieren.

Basierend auf den Ergebnissen der MonAMI Studie würde man als Folge des Anstiegs der Konzentration des Thrombozytenaggregationshemmers bei allen Probanden der MCP+ Morphin-Gruppe auch eine Reduktion der MO erwarten. Aufgrund der eben diskutierten

Unterschiede in Bezug auf die Charakteristika der Population wurde dieser Effekt jedoch möglicherweise aufgehoben.

Zudem spielen noch andere Mechanismen, unabhängig von der Thrombozytenfunktion, eine wichtige Rolle in Bezug auf das Zustandekommen der MO. Einerseits sind individuelle Risikofaktoren der Patienten von Bedeutung. Patienten mit einem Diabetes oder einer Hypercholesterinämie haben ein erhöhtes Risiko für eine MO, wohingegen Patienten, die eine Präkonditionierung erhalten haben, ein geringeres Risiko aufweisen. Auch genetische Faktoren sind relevant in Bezug auf die Ausprägung einer MO nach einem akuten Myokardinfarkt. Des Weiteren ist eine vorbestehende endotheliale Dysfunktion, vor allem in Verbindung mit multiplen Risikofaktoren, mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer MO assoziiert. Die distale Embolisation, zum Beispiel im Rahmen einer Revaskularisationstherapie mittels PCI nach einem STEMI, kann auch maßgeblich zur Ausbreitung der MO beitragen. Ein kleiner Embolus, im Rahmen einer PCI, kann eine lokal begrenzte Entzündungsreaktion auslösen, welche zu einer Verschlimmerung der funktionalen Einschränkung des Myokards und der Koronardurchblutung führen kann. Als letztes kann der Ischämie-/Reperfusionsschaden als ein weiterer Mechanismus zur begünstigten Ausbreitung der MO angeführt werden. Hier entsteht ein endothelialer Schaden in der Koronararterie, welcher zu einer Lumeneinengung des Gefäßes führt. Es werden vasoaktive Substanzen freigesetzt, die wiederum zu einem massiven Ödem führen können, welches weiter den Koronarfluss einschränken kann [119].

Die Ergebnisse in der MCP+ Morphin-Gruppe relativieren die Ergebnisse in der Morphin-Gruppe ohne zusätzliche MCP-Administration und führen uns zu den Limitationen der vorliegenden Studie.

6.4 Limitationen

Die Limitationen der vorliegenden Substudie der randomisierten single-center MonAMI Studie lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Die MonAMI Studie hatte als primären Endpunkt keine cMRT Parameter. Der primäre Endpunkt der randomisierten Studie bezog sich auf die Plättchen-Aktivität 2 Stunden nach einer loading dose von Ticagrelor gemessen mittels des VerifyNow-P2Y₁₂-Tests [9]. Die Parameter in der cMRT waren lediglich sekundäre Endpunkte der MonAMI Studie. Demnach war die Fallzahlberechnung nicht auf die cMRT-Substudie ausgelegt. Hinzu

kommt, dass Kontraindikationen für die Durchführung eines cMRTs nicht a priori als Ausschlusskriterien gelistet waren. Daher war die Ausschlussrate für die cMRT Untersuchung hoch. Der optimale Zeitpunkt für die Durchführung eines cMRTs, um nach stattgehabtem AMI die Infarktgröße und die MO zu quantifizieren, wird kontrovers diskutiert. Der in der vorliegenden Studie festgelegte Zeitrahmen, wird durch die derzeitige Studienlage und die derzeitigen Empfehlungen jedoch bestätigt [115, 130]. Das cMRT musste laut Studienprotokoll innerhalb von 1-4 Tagen nach Reperfusion erfolgen. Demnach ist eine gewisse zeitliche Varianz möglich. Hieraus resultiert ein zeitliches Bias, da die gemessenen Parameter einer Dynamik unterworfen sein können. Weiterhin ist anzumerken, dass der Einschluss von sowohl STEMI- als auch NSTEMI-Patienten zu einer gewissen Heterogenität der Studienpopulation geführt hat, welche sich auch in den Studienergebnissen widerspiegelt und die statistische Aussagekraft begrenzt. Eine weitere Limitation ist das Single-center Design der vorliegenden Studie und die damit verbundene relativ geringe Studienpopulation. Die kleine Studienpopulation hat auch zur Folge, dass es nicht möglich war in einzelnen Subgruppen der eingeschlossenen Patienten weitere Effekte einer Morphin Gabe zu evaluieren. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die oben beschriebenen Limitationen dazu führen, dass die Arbeitshypothese dieser Studie in Zukunft mit weiteren Studien validiert werden muss.

6.5 Klinische Relevanz

Expertenmeinungen zufolge, wird es neue Meilensteine in der interventionellen oder medikamentösen Therapie eines ACS in naher Zukunft nicht geben [131]. Demnach ist der optimale Einsatz von bestehenden Therapiemöglichkeiten sowie eine kontinuierliche Senkung der Mortalität von großer Bedeutung. Es gilt also Studien, mit gut durchdachten Designs zu entwickeln, die die aktuelle leitliniengerechte Behandlung eines AMI stets neu evaluieren und verbessern, um ein optimales Outcome für die Patienten zu erreichen. Nach aktueller Leitlinie wurde die Empfehlung einer Gabe eines Opioid Agonisten herabgestuft und soll nur noch in Einzelfällen erfolgen, aufgrund der in 2.2.1 und 2.2.2 genannten negativen Effekte [2]. Unsere Studie zeigt jedoch, dass möglicherweise die kardioprotektiven Effekte einer Morphin-Applikation höher zu bewerten sind und die Empfehlung einer Morphin Gabe in der Akutphase des ACS wieder heraufgestuft werden sollte. Außerdem ist eine adäquate Linderung der Schmerz- und Angstsymptomatik

essenziell für das Wohlbefinden des Patienten in einer solch stressigen Situation. Jedoch gilt es, dies mit randomisierten Multi-Center Studien mit klinischen Endpunkten definitiv zu beweisen. Es sollten zudem weitere Tiermodelle zur genaueren Erforschung der verschiedenen Signalwege und der positiven Effekte auf das Myokard der Opioid Agonisten veranlasst werden. Auch der genaue Wirkmechanismus der entfernten ischämischen Konditionierung (RIC) sollte weiter in Tierstudien erforscht werden, damit eine effektive Revaskularisationstherapie mit Hilfe dieses Modells entwickelt werden kann.

6.6 Schlussfolgerung

Die vorliegende randomisierte Studie ist nach unserem besten Wissen die erste Studie, die den Einfluss einer Morphin-Gabe auf den myokardialen und mikrovaskulären Schaden bei Patienten mit STEMI und NSTEMI untersucht. Die intravenöse Gabe von Morphin vor der Revaskularisierung mittels PCI war mit einer signifikanten Reduzierung der Infarktgröße und der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer MO bei Patienten mit AMI assoziiert. Außerdem konnte die Morphin-Gabe als unabhängiger protektiver Faktor für das Auftreten einer MO identifiziert werden. Im Gegensatz dazu konnte bei Patienten, die zusätzlich zur Morphin-Gabe MCP appliziert bekommen haben, kein signifikanter Effekt auf den Myokardschaden oder die MO dargestellt werden. Demnach sollte der potenzielle kardioprotektive Effekt einer Morphin-Gabe bei AMI Patienten in gut durchdachten, randomisierten Studien mit klinischen Endpunkten und einer angemessenen Studienzahl und Studienpopulation weiter untersucht bzw. verifiziert werden.

7. Zusammenfassung

Morphin wird routinemäßig zur symptomatischen Therapie eines Myokardinfarkts eingesetzt. Studien legen jedoch nahe, dass Morphin den Plasmaspiegel der Thrombozytenaggregationshemmer reduzieren und damit das Risiko für Komplikationen (z.B. Stentthrombose) erhöhen könnte. Andererseits konnten Morphin auch kardioprotektive Effekt zugewiesen werden.

Ziel dieser Arbeit war es, den Effekt einer Morphinthherapie allein oder mit einer Metoclopramid (MCP)-Co-Administration auf den Myokardschaden bei STEMI und NSTEMI Patienten mittels cMRT zu untersuchen, indem die mikrovaskuläre Obstruktion (MO), die Infarktgröße und weitere cMRT-Parameter mit einem standardisierten Protokoll quantifiziert und zwischen den randomisierten Patienten-Gruppen verglichen wurden.

Es erfolgte die Randomisierung von 138 Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt (AMI) in die Gruppen (a) Ticagrelor plus Morphin (Morphin-Gruppe), (b) Ticagrelor plus Morphin und MCP (Morphin+ MCP-Gruppe) und (c) Ticagrelor plus Placebo (Kontrollgruppe). Die Medikamente wurden allesamt vor einer Revaskularisierungstherapie durch perkutane Koronarintervention appliziert. Das cMRT zur Quantifizierung der Infarktgröße und der MO wurde bei 104 Patienten innerhalb von 1-4 Tagen nach AMI durchgeführt.

In der Morphin-Gruppe war die Infarktgröße signifikant kleiner im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p=0.047$). Außerdem war in der Morphingruppe die Anzahl der Patienten mit einer MO signifikant geringer ($p=0.022$) als in der Kontrollgruppe. Zudem konnte in einer multivariablen Regressionsanalyse eine alleinige Morphin-Gabe als unabhängiger Parameter identifiziert werden, der mit einem reduzierten Risiko für das Auftreten einer MO assoziiert ist ($p=0.035$). In der kombinierten Morphin+ MCP-Gruppe konnte jedoch kein signifikanter Unterschied der Infarktgröße, des Ausmaßes einer MO und der Anzahl der Patienten mit MO im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt werden.

Zusammenfassend lässt sich daher sagen, dass in der vorliegenden Studie die Morphin-Gabe vor PCI mit einer geringeren Infarktgröße und einer geringeren Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer MO bei Patienten mit einem AMI assoziiert war. Dieser potenziell kardioprotektive Effekt sollte in weiteren groß angelegten Studien mit klinischen Endpunkten und einer ausreichenden Studienpopulation untersucht werden.

8. Literaturverzeichnis

1. Mozaffarian, D., et al., Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics--2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 2016. 133(4): p. 447-54.
2. Ibanez, B., et al., 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2018. 39(2): p. 119-177.
3. Wallentin, L., et al., Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2009. 361(11): p. 1045-57.
4. Roffi, M., et al., 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*, 2016. 37(3): p. 267-315.
5. Nimmo, W.S., J. Wilson, und L.F. Prescott, Narcotic analgesics and delayed gastric emptying during labour. *Lancet*, 1975. 1(7912): p. 890-3.
6. Kubica, J., et al., Morphine delays and attenuates ticagrelor exposure and action in patients with myocardial infarction: the randomized, double-blind, placebo-controlled IMPRESSION trial. *Eur Heart J*, 2016. 37(3): p. 245-52.
7. Parodi, G., et al., Morphine is associated with a delayed activity of oral antiplatelet agents in patients with ST-elevation acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv*, 2015. 8(1).
8. Silvain, J., et al., P2Y12 receptor inhibition and effect of morphine in patients undergoing primary PCI for ST-segment elevation myocardial infarction. The PRIVATE-ATLANTIC study. *Thromb Haemost*, 2016. 116(2): p. 369-78.
9. Saad, M., et al., Impact of Morphine Treatment With and Without Metoclopramide Coadministration on Ticagrelor-Induced Platelet Inhibition in Acute Myocardial Infarction: The Randomized MonAMI Trial. *Circulation*, 2020. 141(16): p. 1354-1356.

10. Wang, T.L., et al., Morphine preconditioning attenuates neutrophil activation in rat models of myocardial infarction. *Cardiovasc Res*, 1998. 40(3): p. 557-63.
11. Murphy, G.S., et al., Opioids and cardioprotection: the impact of morphine and fentanyl on recovery of ventricular function after cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2006. 20(4): p. 493-502.
12. Tanaka, K., J.R. Kersten, und M.L. Riess, Opioid-induced cardioprotection. *Curr Pharm Des*, 2014. 20(36): p. 5696-705.
13. Eitel, I., et al., Cardioprotection by combined intrahospital remote ischaemic preconditioning and postconditioning in ST-elevation myocardial infarction: the randomized LIPSIA CONDITIONING trial. *Eur Heart J*, 2015. 36(44): p. 3049-57.
14. Stiermaier, T., et al., Combined Intrahospital Remote Ischemic Preconditioning and Postconditioning Improves Clinical Outcome in ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circ Res*, 2019. 124(10): p. 1482-1491.
15. Gorog, D.A., et al., Effect of remote ischaemic conditioning on platelet reactivity and endogenous fibrinolysis in ST-elevation myocardial infarction- a substudy of the CONDI-2/ERIC-PPCI randomised controlled trial. *Cardiovasc Res*, 2020.
16. Randhawa, P.K. und A.S. Jaggi, Opioids in Remote Ischemic Preconditioning- Induced Cardioprotection. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2017. 22(2): p. 112-121.
17. Rentoukas, I., et al., Cardioprotective role of remote ischemic periconditioning in primary percutaneous coronary intervention: enhancement by opioid action. *JACC Cardiovasc Interv*, 2010. 3(1): p. 49-55.
18. de Waha, S., et al., Intravenous morphine administration and reperfusion success in ST-elevation myocardial infarction: insights from cardiac magnetic resonance imaging. *Clin Res Cardiol*, 2015. 104(9): p. 727-34.
19. Bellandi, B., et al., Morphine use and myocardial reperfusion in patients with acute myocardial infarction treated with primary PCI. *Int J Cardiol*, 2016. 221: p. 567-71.
20. Bonin, M., et al., Effect and Safety of Morphine Use in Acute Anterior ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc*, 2018. 7(4).
21. Eitel, I., et al., Impact of Morphine Treatment on Infarct Size and Reperfusion Injury in Acute Reperused ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Clin Med*, 2020. 9(3).

22. Dey, S., et al., Sex-related differences in the presentation, treatment and outcomes among patients with acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events. *Heart*, 2009. 95(1): p. 20-6.
23. Montalescot, G., et al., 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*, 2013. 34(38): p. 2949-3003.
24. de Torbal, A., et al., Incidence of recognized and unrecognized myocardial infarction in men and women aged 55 and older: the Rotterdam Study. *Eur Heart J*, 2006. 27(6): p. 729-36.
25. Thygesen, K., et al., Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2012. 60(16): p. 1581-98.
26. Statistisches-Bundesamt., Todesursachen in Deutschland. 2016;1-51.
27. Sherry L. Murphy, B.S., Jiaquan Xu, M.D., Kenneth D. Kochanek, M.A., und Elizabeth Arias, Ph.D, Mortality in the United States, 2017. Centers for Disease Control and Prevention National Center for Health Statistics, 2018. No. 328.
28. Go, A.S., et al., Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 2014. 129(3): p. e28-e292.
29. Freisinger, E., et al., German nationwide data on current trends and management of acute myocardial infarction: discrepancies between trials and real-life. *Eur Heart J*, 2014. 35(15): p. 979-88.
30. Yamagishi, M., et al., Intravascular ultrasound detection of atherosclerosis at the site of focal vasospasm in angiographically normal or minimally narrowed coronary segments. *J Am Coll Cardiol*, 1994. 23(2): p. 352-7.
31. Burke, A.P. und R. Virmani, Pathophysiology of acute myocardial infarction. *Med Clin North Am*, 2007. 91(4): p. 553-72; ix.
32. Heusch, G. und B.J. Gersh, The pathophysiology of acute myocardial infarction and strategies of protection beyond reperfusion: a continual challenge. *Eur Heart J*, 2017. 38(11): p. 774-784.
33. Sutton, M.G. und N. Sharpe, Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy. *Circulation*, 2000. 101(25): p. 2981-8.

34. Seropian, I.M., et al., Anti-inflammatory strategies for ventricular remodeling following ST-segment elevation acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2014. 63(16): p. 1593-603.
35. Braunwald, E., Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med*, 2008. 358(20): p. 2148-59.
36. Pfeffer, M.A., Left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Annu Rev Med*, 1995. 46: p. 455-66.
37. Vedika Rathore, N.S., Roshan Kumar Mahat, Risk Factors for Acute Myocardial Infarction: A Review. *Ejmi*, 2018(2): p. 1-7.
38. Anand, S.S., et al., Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study. *Eur Heart J*, 2008. 29(7): p. 932-40.
39. Collet, J.P., et al., 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*, 2020.
40. Rautaharju, P.M., et al., AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part IV: the ST segment, T and U waves, and the QT interval: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol*, 2009. 53(11): p. 982-91.
41. Steg, P.G., et al., ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*, 2012. 33(20): p. 2569-619.
42. Jaffe, A.S., L. Babuin, und F.S. Apple, Biomarkers in acute cardiac disease: the present and the future. *J Am Coll Cardiol*, 2006. 48(1): p. 1-11.
43. Muller-Bardorff, M., et al., Quantitative bedside assay for cardiac troponin T: a complementary method to centralized laboratory testing. *Clin Chem*, 1999. 45(7): p. 1002-8.
44. Rogers, W.J., et al., Correlation of angiographic estimates of myocardial infarct size and accumulated release of creatine kinase MB isoenzyme in man. *Circulation*, 1977. 56(2): p. 199-205.

45. Esmaeilzadeh, M., M. Parsaee, und M. Maleki, The role of echocardiography in coronary artery disease and acute myocardial infarction. *J Tehran Heart Cent*, 2013. 8(1): p. 1-13.
46. Mahenthiran, J., et al., Prognostic importance of wall motion abnormalities in patients with ischemic cardiomyopathy and an implantable cardioverter-defibrillator. *Am J Cardiol*, 2006. 98(10): p. 1301-6.
47. Stub, D., et al., Air Versus Oxygen in ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation*, 2015. 131(24): p. 2143-50.
48. Gibson, C.M., Time is myocardium and time is outcomes. *Circulation*, 2001. 104(22): p. 2632-4.
49. Zijlstra, F., et al., Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1999. 341(19): p. 1413-9.
50. Keeley, E.C., J.A. Boura, und C.L. Grines, Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet*, 2003. 361(9351): p. 13-20.
51. Jolly, S.S., et al., Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet*, 2011. 377(9775): p. 1409-20.
52. Raber, L., et al., Effect of biolimus-eluting stents with biodegradable polymer vs bare-metal stents on cardiovascular events among patients with acute myocardial infarction: the COMFORTABLE AMI randomized trial. *Jama*, 2012. 308(8): p. 777-87.
53. Sabate, M., et al., Everolimus-eluting stent versus bare-metal stent in ST-segment elevation myocardial infarction (EXAMINATION): 1 year results of a randomised controlled trial. *Lancet*, 2012. 380(9852): p. 1482-90.
54. Sabate, M., et al., Clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with everolimus-eluting stents versus bare-metal stents (EXAMINATION): 5-year results of a randomised trial. *Lancet*, 2016. 387(10016): p. 357-366.
55. Frobert, O., et al., Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2013. 369(17): p. 1587-97.

56. Patrono, C., et al., Antiplatelet Agents for the Treatment and Prevention of Coronary Atherothrombosis. *J Am Coll Cardiol*, 2017. 70(14): p. 1760-1776.
57. Wiviott, S.D., et al., Prasugrel compared with high loading- and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: the Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 trial. *Circulation*, 2007. 116(25): p. 2923-32.
58. Ellis, S.G., et al., Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2008. 358(21): p. 2205-17.
59. Capodanno, D., et al., Bivalirudin versus heparin with or without glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with STEMI undergoing primary PCI: An updated meta-analysis of 10,350 patients from five randomized clinical trials. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2016. 5(3): p. 253-62.
60. Valgimigli, M., et al., Bivalirudin or Unfractionated Heparin in Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*, 2015. 373(11): p. 997-1009.
61. Silvain, J., et al., Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *Bmj*, 2012. 344: p. e553.
62. Baigent, C., et al., Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*, 2009. 373(9678): p. 1849-60.
63. Goldberger, J.J., et al., Effect of Beta-Blocker Dose on Survival After Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2015. 66(13): p. 1431-41.
64. Andersson, C., et al., beta-blocker therapy and cardiac events among patients with newly diagnosed coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol*, 2014. 64(3): p. 247-52.
65. Baigent, C., et al., Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*, 2005. 366(9493): p. 1267-78.
66. Pfeffer, M.A., et al., Early versus delayed angiotensin-converting enzyme inhibition therapy in acute myocardial infarction. The healing and early afterload reducing therapy trial. *Circulation*, 1997. 95(12): p. 2643-51.

67. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet*, 1995. 345(8951): p. 669-85.
68. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Circulation*, 1998. 97(22): p. 2202-12.
69. Pitt, B., et al., Eplerenone reduces mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2005. 46(3): p. 425-31.
70. Montalescot, G., et al., Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2014. 371(11): p. 1016-27.
71. De Luca, A. und I.M. Coupar, Insights into opioid action in the intestinal tract. *Pharmacol Ther*, 1996. 69(2): p. 103-15.
72. Dhawan, B.N., et al., International Union of Pharmacology. XII. Classification of opioid receptors. *Pharmacol Rev*, 1996. 48(4): p. 567-92.
73. De Schepper, H.U., et al., Opioids and the gut: pharmacology and current clinical experience. *Neurogastroenterol Motil*, 2004. 16(4): p. 383-94.
74. Sanger, G.J., J. Broad, and P.L. Andrews, The relationship between gastric motility and nausea: gastric prokinetic agents as treatments. *Eur J Pharmacol*, 2013. 715(1-3): p. 10-4.
75. Hobl, E.L., et al., Morphine decreases clopidogrel concentrations and effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*, 2014. 63(7): p. 630-635.
76. McCarthy, C.P., et al., In-hospital outcomes in invasively managed acute myocardial infarction patients who receive morphine. *J Interv Cardiol*, 2018. 31(2): p. 150-158.
77. Puymirat, E., et al., Correlates of pre-hospital morphine use in ST-elevation myocardial infarction patients and its association with in-hospital outcomes and long-term mortality: the FAST-MI (French Registry of Acute ST-elevation and

- non-ST-elevation Myocardial Infarction) programme. *Eur Heart J*, 2016. 37(13): p. 1063-71.
78. McCarthy, C.P., et al., The on- and off-target effects of morphine in acute coronary syndrome: A narrative review. *Am Heart J*, 2016. 176: p. 114-21.
79. Chen, Z., et al., Morphine Postconditioning Protects against Reperfusion Injury via Inhibiting JNK/p38 MAPK and Mitochondrial Permeability Transition Pores Signaling Pathways. *Cell Physiol Biochem*, 2016. 39(1): p. 61-70.
80. Liu, C., et al., Morphine preconditioning, cardioprotection and left ventricular remodelling in rabbits. *Acta Cardiol*, 2011. 66(3): p. 341-8.
81. Peart, J.N., et al., Activation of kappa-opioid receptors at reperfusion affords cardioprotection in both rat and mouse hearts. *Basic Res Cardiol*, 2008. 103(5): p. 454-63.
82. Peart, J.N., E.R. Gross, und G.J. Gross, Effect of exogenous kappa-opioid receptor activation in rat model of myocardial infarction. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2004. 43(3): p. 410-5.
83. Peart, J.N. und G.J. Gross, Exogenous activation of delta- and kappa-opioid receptors affords cardioprotection in isolated murine heart. *Basic Res Cardiol*, 2004. 99(1): p. 29-37.
84. Wang, G.Y., et al., Kappa- but not delta-opioid receptors mediate effects of ischemic preconditioning on both infarct and arrhythmia in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2001. 280(1): p. H384-91.
85. Okubo, S., et al., Ischemic preconditioning and morphine attenuate myocardial apoptosis and infarction after ischemia-reperfusion in rabbits: role of delta-opioid receptor. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2004. 287(4): p. H1786-91.
86. Peart, J.N., H.H. Patel, and G.J. Gross, Delta-opioid receptor activation mimics ischemic preconditioning in the canine heart. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2003. 42(1): p. 78-81.
87. Patel, H.H., et al., Cardioprotection at a distance: mesenteric artery occlusion protects the myocardium via an opioid sensitive mechanism. *J Mol Cell Cardiol*, 2002. 34(10): p. 1317-23.
88. Takasaki, Y., et al., Met5-enkephalin protects isolated adult rabbit cardiomyocytes via delta-opioid receptors. *Am J Physiol*, 1999. 277(6): p. H2442-50.

89. Kim, R.J., et al., Myocardial Gd-DTPA kinetics determine MRI contrast enhancement and reflect the extent and severity of myocardial injury after acute reperfused infarction. *Circulation*, 1996. 94(12): p. 3318-26.
90. Mahrholdt, H., et al., Delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance assessment of non-ischaemic cardiomyopathies. *Eur Heart J*, 2005. 26(15): p. 1461-74.
91. Holman, E.R., et al., Comparison of magnetic resonance imaging studies with enzymatic indexes of myocardial necrosis for quantification of myocardial infarct size. *Am J Cardiol*, 1993. 71(12): p. 1036-40.
92. Kim, R.J., et al., Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation*, 1999. 100(19): p. 1992-2002.
93. Desch, S., et al., Cardiac magnetic resonance imaging parameters as surrogate endpoints in clinical trials of acute myocardial infarction. *Trials*, 2011. 12: p. 204.
94. Larose, E., et al., Predicting late myocardial recovery and outcomes in the early hours of ST-segment elevation myocardial infarction traditional measures compared with microvascular obstruction, salvaged myocardium, and necrosis characteristics by cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol*, 2010. 55(22): p. 2459-69.
95. Wu, E., et al., Infarct size by contrast enhanced cardiac magnetic resonance is a stronger predictor of outcomes than left ventricular ejection fraction or end-systolic volume index: prospective cohort study. *Heart*, 2008. 94(6): p. 730-6.
96. Roes, S.D., et al., Comparison of myocardial infarct size assessed with contrast-enhanced magnetic resonance imaging and left ventricular function and volumes to predict mortality in patients with healed myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 2007. 100(6): p. 930-6.
97. Eitel, I., et al., Comprehensive prognosis assessment by CMR imaging after ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2014. 64(12): p. 1217-26.
98. Thiele, H., et al., Reproducibility of chronic and acute infarct size measurement by delayed enhancement-magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*, 2006. 47(8): p. 1641-5.

99. Bellenger, N.G., et al., Comparison of left ventricular ejection fraction and volumes in heart failure by echocardiography, radionuclide ventriculography and cardiovascular magnetic resonance; are they interchangeable? *Eur Heart J*, 2000. 21(16): p. 1387-96.
100. Grothues, F., et al., Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol*, 2002. 90(1): p. 29-34.
101. Judd, R.M., et al., Physiological basis of myocardial contrast enhancement in fast magnetic resonance images of 2-day-old reperfused canine infarcts. *Circulation*, 1995. 92(7): p. 1902-10.
102. Hirsch, A., et al., Relation between the assessment of microvascular injury by cardiovascular magnetic resonance and coronary Doppler flow velocity measurements in patients with acute anterior wall myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2008. 51(23): p. 2230-8.
103. de Waha, S., et al., Impact of early vs. late microvascular obstruction assessed by magnetic resonance imaging on long-term outcome after ST-elevation myocardial infarction: a comparison with traditional prognostic markers. *Eur Heart J*, 2010. 31(21): p. 2660-8.
104. Baks, T., et al., Effects of primary angioplasty for acute myocardial infarction on early and late infarct size and left ventricular wall characteristics. *J Am Coll Cardiol*, 2006. 47(1): p. 40-4.
105. Wright, J., et al., Quantification of myocardial area at risk with T2-weighted CMR: comparison with contrast-enhanced CMR and coronary angiography. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2009. 2(7): p. 825-31.
106. Pogatsa, G., E. Dubecz, und G. Gabor, The role of myocardial edema in the left ventricular diastolic stiffness. *Basic Res Cardiol*, 1976. 71(3): p. 263-9.
107. Aletras, A.H., et al., Retrospective determination of the area at risk for reperfused acute myocardial infarction with T2-weighted cardiac magnetic resonance imaging: histopathological and displacement encoding with stimulated echoes (DENSE) functional validations. *Circulation*, 2006. 113(15): p. 1865-70.

108. Friedrich, M.G., et al., The salvaged area at risk in reperfused acute myocardial infarction as visualized by cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol*, 2008. 51(16): p. 1581-7.
109. Francone, M., et al., Impact of primary coronary angioplasty delay on myocardial salvage, infarct size, and microvascular damage in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: insight from cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol*, 2009. 54(23): p. 2145-53.
110. Eitel, I., et al., Prognostic significance and determinants of myocardial salvage assessed by cardiovascular magnetic resonance in acute reperfused myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2010. 55(22): p. 2470-9.
111. Fernández-Jiménez, R., et al., Dynamic Edematous Response of the Human Heart to Myocardial Infarction: Implications for Assessing Myocardial Area at Risk and Salvage. *Circulation*, 2017. 136(14): p. 1288-1300.
112. Ursell, P.C., et al., Structural and electrophysiological changes in the epicardial border zone of canine myocardial infarcts during infarct healing. *Circ Res*, 1985. 56(3): p. 436-51.
113. de Bakker, J.M., et al., Slow conduction in the infarcted human heart. 'Zigzag' course of activation. *Circulation*, 1993. 88(3): p. 915-26.
114. Robbers, L.F., et al., Myocardial infarct heterogeneity assessment by late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance imaging shows predictive value for ventricular arrhythmia development after acute myocardial infarction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2013. 14(12): p. 1150-8.
115. Stiermaier, T., et al., Optimized Prognosis Assessment in ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Using a Cardiac Magnetic Resonance Imaging Risk Score. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2017. 10(11).
116. Sikora, J., et al., METoclopramide Administration as a Strategy to Overcome MORPHine-ticagrelOr Interaction in PatientS with Unstable Angina PectorIS-The METAMORPHOSIS Trial. *Thromb Haemost*, 2018. 118(12): p. 2126-2133.
117. Meine, T.J., et al., Association of intravenous morphine use and outcomes in acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. *Am Heart J*, 2005. 149(6): p. 1043-9.

118. Furtado, R.H.M., et al., Morphine and Cardiovascular Outcomes Among Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes Undergoing Coronary Angiography. *J Am Coll Cardiol*, 2020. 75(3): p. 289-300.
119. Niccoli, G., et al., Optimized Treatment of ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circ Res*, 2019. 125(2): p. 245-258.
120. Ling, J.L., et al., Remote pharmacological post-conditioning by intrathecal morphine: cardiac protection from spinal opioid receptor activation. *The Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2010.
121. Chen, Z.a., et al., Morphine Postconditioning Protects Against Reperfusion Injury: the Role of Protein Kinase C-Epsilon, Extracellular Signal-Regulated Kinase 1/2 and Mitochondrial Permeability Transition Pores. *Cell Physiol Biochem*, 2016.
122. Schultz, J.E., et al., Evidence for involvement of opioid receptors in ischemic preconditioning in rat hearts. *Am J Physiol*, 1995. 268(5 Pt 2): p. H2157-61.
123. Liu, Q., et al., Hydromorphone postconditioning protects isolated rat heart against ischemia-reperfusion injury via activating P13K/Akt/eNOS signaling. *Cardiovasc. Ther.*, 2018.
124. Bell, S.P., et al., Delta opioid receptor stimulation mimics ischemic preconditioning in human heart muscle. *J Am Coll Cardiol*, 2000. 36(7): p. 2296-302.
125. Wang, T.L., et al., Attenuation of neutrophil and endothelial activation by intravenous morphine in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 1997. 80(12): p. 1532-5.
126. Hausenloy, D.J. und D.M. Yellon, Ischaemic conditioning and reperfusion injury. *Nat Rev Cardiol*, 2016. 13(4): p. 193-209.
127. Przyklenk, K., et al., Regional ischemic 'preconditioning' protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion. *Circulation*, 1993. 87(3): p. 893-9.
128. Schmidt, M.R., et al., Intermittent peripheral tissue ischemia during coronary ischemia reduces myocardial infarction through a KATP-dependent mechanism: first demonstration of remote ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007. 292(4): p. H1883-90.

129. Hausenloy, D.J., et al., Effect of remote ischaemic conditioning on clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction (CONDI-2/ERIC-PPCI): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet*, 2019. 394(10207): p. 1415-1424.
130. Ibanez, B., et al., Cardiac MRI Endpoints in Myocardial Infarction Experimental and Clinical Trials: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*, 2019. 74(2): p. 238-256.
131. White, H.D. und D.P. Chew, Acute myocardial infarction. *Lancet*, 2008. 372(9638): p. 570-84.

9. Danksagung

Mein großer Dank gilt dem Direktor der Medizinischen Klinik II des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Herrn Prof. Dr. med. Ingo Eitel, der es mir ermöglichte diese interessante und klinisch relevante Dissertation zu verfassen. Ich bedanke mich auch herzlich bei Herrn PD Dr. med. Thomas Stiermaier, der mir stets mit Ratschlägen während des Schreibens der Arbeit zur Seite stand und jederzeit für mich erreichbar war. Des Weiteren möchte ich mich in diesem Zusammenhang bei dem gesamten Team der Kardiologie sowie der Radiologie des UKSHs, insbesondere bei Herrn Prof. Dr. med. Jörg Barkhausen und Prof. Dr. med. Alex Frydrychowicz, für die freundliche Begleitung während der Datenerhebung und Datenauswertung bedanken.

Der größte Dank richtet sich an meine Familie, die mich immer unterstützt hat und meine Pläne und Ziele gefördert hat. Ohne sie wäre ich heute nicht da, wo ich bin!

Abschließend danke ich meiner Freundin für die unermüdliche Unterstützung und den großen Rückhalt während des Verfassens und der Verwirklichung dieser Arbeit.

10. Curriculum vitae

Persönliche Informationen

Name: Philipp Schaefer
E-Mail: philisch@msn.com
Geburtstag/-ort: 29. April 1994 / Köln
Nationalität: deutsch



Bildungsweg

- 2018 bis 2022 Promotion an der medizinischen Klinik II der Universitätsklinik zu Lübeck
- „Effekt einer Morphintherapie auf den Myokardschaden bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt“
 - 10/2018 bis 10/2019: Auswertung der cMRT Datensätze
 - 10/2019 bis 03/2021: Verfassen der Dissertation
 - 02/2022: Mündliche Prüfung der Dissertation
- 2017 bis 2021 Medizinstudium | Universität zu Lübeck
- 05/2021: Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
 - 04/2020: Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
- 2014 bis 2017 Medizinstudium | Universität Breslau | Polen
- 02/2017: Anerkennung Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
- 2004 bis 2013 Besuch des Albertus-Magnus-Gymnasiums | Bensberg
- Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Praktische Erfahrung

- Seit 08/2021 Assistenzarzt Kardiologie, Krankenhaus Porz am Rhein
- 2020 bis 2021 Praktisches Jahr
- Innere Medizin: Universitätsklinik zu Köln
 - Unfall- und Allgemein Chirurgie: Krankenhaus Brixen | Südtirol
 - Anästhesie: Schön Klinik in Neustadt | Holstein
- 2018 bis 2020 Studentische Hilfskraft in der interdisziplinären Notaufnahme des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein | Campus Lübeck

2013 bis 2014 Ausbildung zum Medizinischen Fachangestellten | Köln

Internationale Erfahrung

2010 bis 2011 Rolling Hills Preparatory High School | L.A. San Pedro | U.S.A.

Auszeichnungen

12/2017 1. Preis im Fach klinische Umweltmedizin der Universität zu Lübeck

- „Olivenöl – Jungbrunnen der Natur?“

Publikationen

02/2021 Stiermaier T, **Schaefer P**, Meyer-Saraei R, Saad M, de Waha-Thiele S, Pöss J, Fuernau G, Graf T, Kurz T, Frydrychowicz A, Barkhausen J, Desch S, Thiele H, Eitel I. Impact of Morphine Treatment with and without Metoclopramide Co-Administration on Myocardial and Microvascular Injury in Acute Myocardial Infarction: Insights from the Randomized MonAMI Trial. J Am Heart Assoc 2020 [accepted for publication].