

Aus der II. Medizinischen Klinik
der Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
(Direktor: Prof. Dr. med. Martin Borggrefe)

**Bedeutung der residualen Ischämie
für die Progression
chronisch linksventrikulären Remodellings
bei Patienten nach Myokardinfarkt**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades
der
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
der
Ruprecht-Karls-Universität
zu
Heidelberg

vorgelegt von
Dirk Geisendorf
aus
Frankfurt am Main
2002

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. K. van Ackern

Referent: Prof. Dr. med. P. Gaudron

Meiner Mutter
Utta Senf
in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....i

Abkürzungsverzeichnis.....ii

1 Einleitung

1.1 Grundlagen.....1
1.2 Fragestellung.....4

2 Material und Methoden

2.1 Patienten der Studie.....5
2.2 Einschlusskriterien.....5
2.3 Ausschlusskriterien.....5
2.4 Datenerfassung.....6
 2.4.1 Klinische und demographische Daten.....6
 2.4.2 Laevokardiographische Daten.....8
 2.4.3 Biplane Ventrikulographie.....9
 2.4.4 Quantitative Einteilung der Infarktgröße.....10
 2.4.5 Echokardiographische Daten.....11
 2.4.6 Quantitative zweidimensionale Echokardiographie...11
 2.4.7 Linksventrikulär endsystolischer Flächenindex....13
 2.4.8 Ergometrische Daten.....13
 2.4.9 Definition der Ischämie.....15
2.5 Statistische Auswertung.....15

3 Ergebnisse

3.1 Charakteristika der Patienten.....	17
3.1.1 Klinische Basisdaten des Patientenkollektivs.....	17
3.1.2 Laevokardiographische Basisdaten.....	19
3.1.3 Echokardiographische Basisdaten.....	21
3.1.4 Ergometrische Basisdaten.....	22
3.2 Bedeutung der Ischämie.....	23
3.2.1 Univariate Analyse.....	23

4 Diskussion.....	34
--------------------------	-----------

5 Zusammenfassung.....	41
-------------------------------	-----------

6 Literaturverzeichnis.....	44
------------------------------------	-----------

7 Lebenslauf.....	54
--------------------------	-----------

8 Danksagung.....	56
--------------------------	-----------

Abkürzungsverzeichnis

ADS	Akinetische und / oder dyskinetische Strecke
BSA	Body surface index
EF	Ejektionsfraktion
KHK	koronare Herzkrankheit
LAO	left anterior oblique
LV	linker Ventrikel
LVESai	linksventrikulär endsystolischer Flächenindex
RAO	right anterior oblique
sLVESa	Summe der linksventrikulär endsystolischen Flächen

1 Einleitung

1.1 Grundlagen

Die koronare Herzkrankheit (KHK) zeigt sich durch die Manifestation einer Arteriosklerose an den Herzkranzgefäßen, die in der Folge zur Abnahme der myokardialen Durchblutung und somit zu einer Myokardischämie führen kann (Bokisch et al. 2000).

Obwohl es in der Diagnostik und Therapie zu wesentlichen Fortschritten gekommen ist, stellen in den westlichen Industriestaaten die durch Arteriosklerose bedingten Erkrankungen immer noch die häufigste Todesursache dar. Zwischen 1972 und 1997 stieg die Letalität nach Angaben des Statistischen Bundesamtes (1999) weiter an, so daß 1999 jeder zehnte Verstorbene in Deutschland den Folgen eines Myokardinfarktes erlag (Statistisches Bundesamt 2000).

Frühe Studien über den koronaren Blutfluß haben den schädigenden Effekt einer verschlossenen Herzkranzarterie gezeigt (Blumgart HL et al. 1941) und bereits vor mehr als 60 Jahren wurde demonstriert, daß der plötzliche Verschuß eines koronaren Hauptschenkels zu einer Reduzierung in der myokardialen Kontraktionsstärke, sowie im infarzierten Areal zu einer diastolischen und systolischen Muskelfaserdehnung kommt (Tennant R, Wiggers CJ 1935). Diese frühen Beobachtungen führten zu weiteren Studien, die eine Veränderung der Form des linken Ventrikels nach einem Myokardinfarkt zeigten. Die linksventrikuläre Vergrößerung wurde schon 1937 als eine Folge des Myokardinfarktes eingeschätzt (White PD 1937). Es zeigte sich außerdem, daß Patienten mit einer Verengung im absteigenden Schenkel der linken vorderen Koronararterie und relevanten Wandbewegungsstörungen, eine progrediente Zunahme

des linksventrikulären Volumens nach einem akuten Myokardinfarkt aufwiesen (Lames GA, Pfeffer MA 1986). Es hat sich in Studien gezeigt, daß die linksventrikuläre Dilatation nach einem Myokardinfarkt mit einer schlechten Prognose verbunden ist (Shanoff Hm et al. 1969; Kostuk WJ et al. 1973). In einer tierexperimentellen Studie mit Ratten wurde demonstriert, daß die Einjahres-Überlebensrate bei Ratten mit einem stattgehabten Remodelling deutlich reduziert ist (Pfeffer MA, Pfeffer JM 1987). Die Langzeit-Überlebensrate von Patienten mit koronarer Herzkrankheit wurde hinsichtlich unabhängiger prädiktiver Faktoren untersucht. Unter neun in der Herzkatheteruntersuchung ermittelten Variablen zeigte sich ein enger Zusammenhang zwischen dem linksventrikulären Volumen und einem Herztod innerhalb von zwei Jahren (Hammermeister KE et al. 1979). Darüber hinaus wurde das Ausmaß der Veränderung in der Ejektionsfraktion, dem enddiastolischen und endsystolischen Volumens in Abhängigkeit zu der Schwere einer koronaren Herzerkrankung gebracht. Bei Auswertung der Daten von 605 männlichen Patienten, die ein bis zwei Monate nach einem Myokardinfarkt katheterisiert wurden, zeigte sich in erster Linie das endsystolische Volumen als Überlebensprädiktor. Ein endsystolisches Volumen größer als 130 ml ergab eine 5-jahres-Überlebensrate von nur 52%. Eine Ejektionsfraktion kleiner als 40% und ein endsystolisches Volumen größer als 130 ml war ebenfalls mit einer schlechten Prognose verbunden (White HD et al. 1987). Schließlich wurde in einer prospektiven Studie das linksventrikuläre Volumen als die hauptsächliche Determinante für das Überleben bei Patienten nach einem Myokardinfarkt identifiziert, so daß die progressive linksventrikuläre Dilatation als Hochrisikofaktor anzusehen ist (St. John Sutton MG et al. 1994). Einer von verschiedenen Mechanismen, die zur Erklärung dieses Phänomens in den Vordergrund gerückt sind, ist die Manifestation eines linksventrikulären Remodellings nach der Reperfusion eines

stattgehabten Myokardinfarktes (Ciccia-MacLean R, Lamas GA 1996).

Linksventrikuläres Remodelling ist definiert als eine Veränderung der linksventrikulären Größe, Form und der Wanddicke nach einem Myokardinfarkt und schließt sowohl das dem Infarkt unmittelbar nachgeschaltete Myokardareal, als auch nicht infarzierte Myokardregionen des linken Ventrikels ein (Pfeffer MA, Braunwald E 1990).

Der ischämische Brustschmerz war lange Zeit das Kennzeichen der klinischen Manifestation bei Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom. Neue Möglichkeiten zur frühen Diagnose und Behandlung wurden entwickelt (z.B. schnelle Troponin-Tests, Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten, Antikoagulanzen und die perkutane Intervention) und die Kardiologen haben nunmehr ihr Reich auf die Notfallintervention, die Eingangstür der Klinik ausgedehnt - um sicherzustellen, daß die Reperfusion und unterstützende Maßnahmen mit der geringsten Verzögerung durchgeführt werden (White HD 2000). Bisher bestehen allerdings nur wenige Untersuchungen moderner Therapiemöglichkeiten im Zusammenhang mit dem Vorliegen stummer Myokardschädigungen (Wong et al. 2002), bzw. der Bedeutung einer residualen Ischämie für die Progression linksventrikulären Remodellings in der chronischen Infarktverlaufsphase.

1.2 Fragestellung

Das progrediente linksventrikuläre Remodelling (zunehmender Umbau der Ventrikelarchitektur), eine damit verbundene linksventrikuläre Dilatation und eine in der Folge sich entwickelnde chronische Herzinsuffizienz sind die wesentlichen Limitationsfaktoren in der Prognose bei Patienten nach einem Myokardinfarkt im Verlauf der chronischen Postinfarktphase. Trotz des Bestehens relativ guter Therapiemöglichkeiten einer manifesten Herzinsuffizienz ist es sinnvoll, primär dem Auftreten einer Herzinsuffizienz vorzubeugen. Dafür ist es entscheidend diagnostische Zeichen und Prädiktoren zu identifizieren, die mit einem progredienten Remodelling assoziiert sind.

Ziel dieser Arbeit war die Darstellung der Größe eines stattgehabten Myokardinfarktes, des linksventrikulären Volumens und der Ejektionsfraktion bei Patienten in der chronischen Infarktverlaufphase (als remodellingabhängige Größen), sowie die Analyse und Beschreibung vor der bestehenden Datenlage auf das Vorliegen der Assoziation von Hinweisen einer residualen Ischämie als zusätzlicher Parameter / zusätzliches diagnostisches Zeichen, bei Patienten mit einer hochgradig reduzierten linksventrikulären Funktion.

2. Material und Methoden

2.1 Patienten der Studie

Die Studienpopulation umfaßte 85 Patienten nach Myokardinfarkt aus den Jahren 1995 bis 1997, bei denen in der II.

Medizinischen Klinik eine diagnostische Linksherzkatheteruntersuchung durchgeführt wurde. Hiervon erfüllten 73 Patienten die Einschlusskriterien, so daß sie die Grundlage der erhobenen Daten darstellen.

2.2 Einschlusskriterien

- Erstes Infarktgeschehen vor mindestens einem Jahr
- Ejektionsfraktion ≤ 50 % in der Laevokardiographie der diagnostischen Linksherzkatheteruntersuchung
- Patienten von 18 - 80 Jahren
- Einverständniserklärung zur Studienteilnahme mit weiteren Untersuchungen

2.3 Ausschlußkriterien

- Fehlende Einverständnissfähigkeit
- Lebenslimitierende (z.B. maligne) Erkrankungen
- Fehlende Kooperation
- Schwangerschaft oder Stillzeit, fehlende Kontrazeption bei Frauen im gebärfähigen Alter.

2.4 Datenerfassung

Die Daten wurden retrospektiv und prospektiv erfaßt. Als Grundlage hierfür dienten

- die stationären Akten der Patienten,
- die Katheterprotokolle, die nach den diagnostischen Laevokardiographien vom jeweiligen Untersucher erstellt wurden und die eine genaue Dokumentation des Untersuchungs- oder Interventionsablaufes, sowie eine Beschreibung der einzelnen Untersuchungsbefunde enthielten,
- die 35mm-Cine-Filme und CD-Rom, auf die die Laevokardiographien aufgezeichnet wurden,
- eine körperliche Eingangsuntersuchung bei Wiedereinbestellung, die die genaue Anamnese und den körperlichen Zustand der Patienten zum Zeitpunkt des Studienbeginns erfaßte,
- eine zweidimensionale Echokardiographie des linken Ventrikels (LV) in multiplen Projektionen,
- die MOD's als Speichermedium für die Aufzeichnung der Echokardiographien,
- sowie eine Belastungsergometrie.

Alle Daten wurden kontinuierlich erhoben und mit Hilfe einer Excel-Datenbank gespeichert.

2.4.1 Klinische und demographische Daten:

Folgende demographische Daten wurden für jeden Patienten erfaßt:

- Alter
- Geschlecht

Die klinischen Daten umfaßten:

Befunde der aktuellen körperlichen Untersuchung

- Allgemeinzustand
- Ernährungszustand
- Gewicht in Kilogramm
- Größe in Zentimeter
- Periphere oder zentrale Zyanose
- Dyspnoe
- Ödeme
- Obere oder untere Einflußstauung
- Herzfrequenz pro Minute
- Blutdruck nach Riva Rocci
- Herzaktion mit Herztönen und vitientypischen Geräuschen
- Atem- bzw. Rasselgeräusche über der Lunge
- Periphere Pulse

Angaben zur kardialen Anamnese

- Erster Myokardinfarkt
- Erster Reinfarkt
- Zweiter Reinfarkt
- Infarktlokalisierung
- Ejektionsfraktion (EF) zur Bestimmung der Ventrikelfunktion (die Ejektionsfraktion wurde mit Hilfe der Laevokardiographie des linken Ventrikels planimetrisch berechnet)
- Bestimmung der Größe des akinetischen und / oder dyskinetischen Herzwandbereiches (ADS) nach abgelaufenem Infarkt (der akinetische bzw. dyskinetische Bereich wurde ebenfalls planimetrisch anhand der Laevokardiographien vermessen)

Angaben zu Risikofaktoren der koronaren Anamnese

- Diabetis mellitus
- Arterielle Hypertonie
- Hypercholesterinämie
- Familiäre Disposition (Myokardinfarkte in der Familienanamnese)
- Nikotinabusus

Medikamente, die nach dem diagnostischen Herzkatheter eingesetzt wurden:

- ASS, Tiklyd
- Markumar
- Betablocker
- Diuretika
- Calcium-Antagonisten
- ACE-Hemmer
- Nitrate
- Antiarrhythmika

2.4.2 Laevokardiographische Daten

Folgende linksventrikuläre laevokardiographische Daten wurden erfaßt:

- Akinetischer und / oder dyskinetischer Bereich (ADS) in der Diastole in RAO (right anterior oblique)
- Akinetischer und / oder dyskinetischer Bereich (ADS) in der Systole in RAO
- Akinetischer und / oder dyskinetischer Bereich (ADS) in der Diastole in LAO (left anterior oblique)
- Akinetischer und/oder dyskinetischer Bereich (ADS) in der Systole in LAO
- Gesamtendokardialer diastolischer Ventrikelumfang in RAO

- Gesamtendokardialer systolischer Ventrikelumfang in RAO
- Gesamtendokardialer diastolischer Ventrikelumfang in LAO
- Gesamtendokardialer systolischer Ventrikelumfang in LAO

Auswertung der auf Film bzw. CD gespeicherten Laevokardiographien

Die Auswertung der auf Film und CD gespeicherten Laevokardiographien erfolgte nicht computergestützt. Die ADS, sowie die gesamte Zirkumferenz des linken Ventrikels, wurden direkt vom Auswerter festgelegt und vermessen. Die Kalibrierung erfolgte anhand der in den Aufzeichnungen befindlichen Eichkugel (bei Filmen), bzw. Eichpunkten (in den auf CD befindlichen Aufzeichnungen).

2.4.3 Biplane Ventrikulographie

Zunächst wurde getrennt für die Projektionen RAO und LAO der Prozentanteil des Wandbereiches des linken Ventrikels mit gestörter Wandbewegung an der enddiastolischen und endsystolischen Zirkumferenz ermittelt.

Die Gesamt-ADS wurde daraufhin als prozentualer Mittelwert aus den beiden Projektionen enddiastolisch und endsystolisch errechnet.

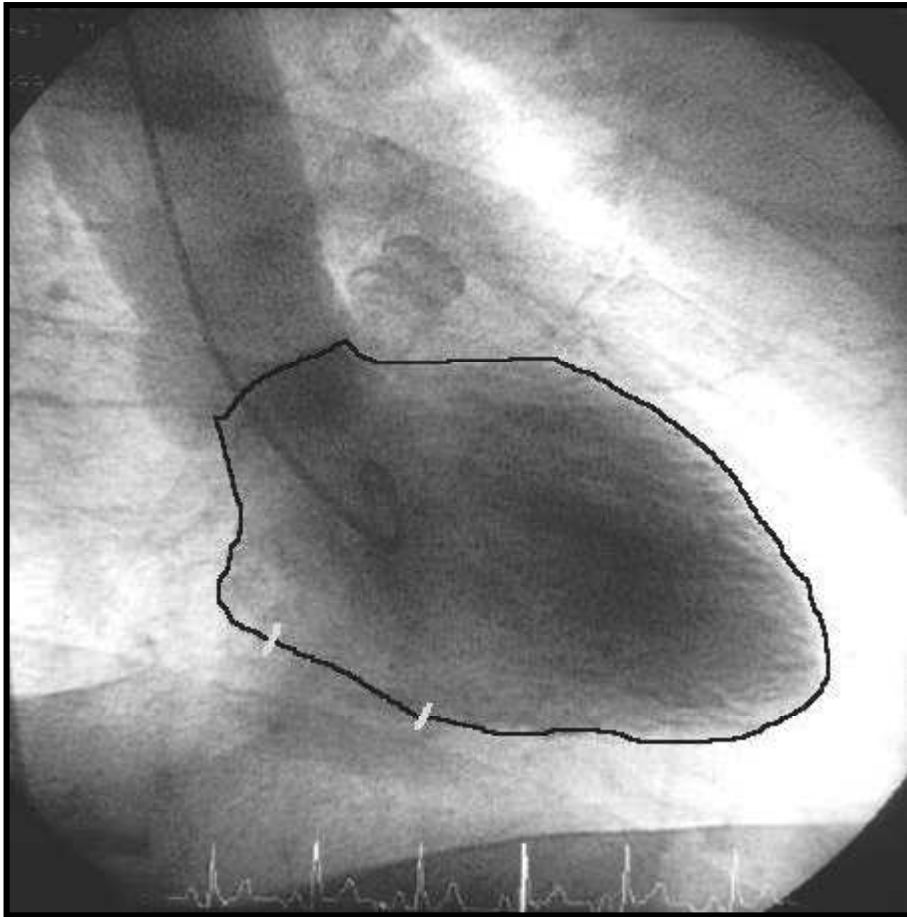


Abbildung 1: Dargestellt ist der mit Kontrastmittel gefüllte linke Ventrikel in der Systole aus vorderer rechtsseitiger Projektion (right anterior oblique). Die Markierungen zeigen die gesamte linksventrikuläre Zirkumferenz und die akinetische und / oder dyskinetische Strecke.

2.4.4 Quantitative Einteilung der Infarktgröße

Zur genaueren Beurteilung einer Abhängigkeit von der Infarktgröße wurden die ADS des Patientenkollektivs in Quartile eingeteilt, wobei das erste Quartil dem kleinsten und das vierte Quartil dem größten Infarkt entsprach.

2.4.5 Echokardiographische Daten

Folgende Daten wurden von allen Patienten mittels zweidimensionaler Echokardiographie jeweils in der Diastole und Systole erfaßt:

- linksventrikuläre Flächen (in cm^2) der kurzen Achse, aufgenommen von parasternal in drei Ebenen (der Mitralklappenebene, der hohen Papillarmuskelebene und der mittleren Papillarmuskelebene)
- Die Flächen (in cm^2) der langen Achse des linken Ventrikels, aufgenommen von apical, im Vierkammerblick und RAO oder im Zweikammerblick

Auswertung der auf MOD gespeicherten Echokardiographien

Die Auswertung der auf MOD gespeicherten zweidimensionalen Echokardiographien in multiplen Projektionen erfolgte ebenfalls nicht computergestützt. Die linksventrikulären Flächen wurden direkt vom Auswerter festgelegt und vermessen.

2.4.6 Quantitative zweidimensionale Echokardiographie

In Anlehnung an die SAVE-Substudie „Circulation“ haben wir einen linksventrikulären Flächenindex folgendermaßen errechnet (St. John Sutton MG et al. 1994):

Die linksventrikulären Flächen aus drei Ebenen der kurzen Achse wurden addiert und der Mittelwert der Flächen der kurzen Achse endsystolisch und enddiastolisch berechnet. Auf die gleiche Weise wurde der Mittelwert aus drei Ebenen der linksventrikulären Flächen der langen Achse berechnet. Die linksventrikuläre Größe wurde aus der Summe des Mittelwertes der kurzen Achse mit dem Mittelwert der langen Achse enddiastolisch und endsystolisch bestimmt.

Wir haben dies als die linksventrikuläre Größe aus multiplen, orthogonalen, zweidimensionalen echokardiographischen Einstellungen definiert.

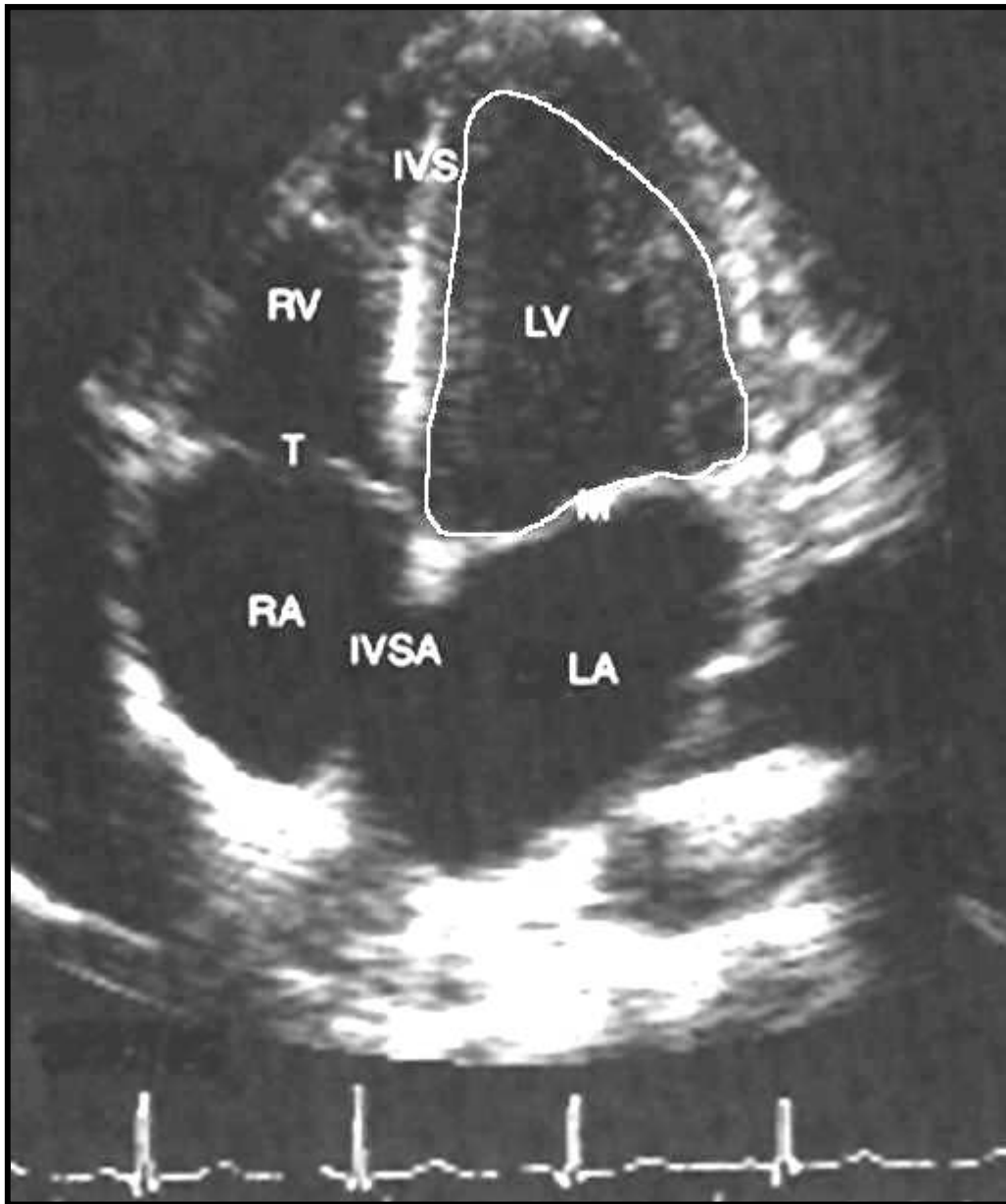


Abbildung 2: Echokardiographische Darstellung im Vierkammerblick. Die Markierung zeigt die linksventrikuläre Fläche in dieser Projektion. LV = linker Ventrikel; M = Mitralklappe; LA = linker Vorhof; IVSA = Vorhofseptum; RA = rechter Vorhof; T = Trikuspidalklappe; RV = rechter Ventrikel; IVS = Kammerseptum

2.4.7 Linksventrikulär endsystolischer Flächenindex (LVESai)

Um eine Relation der linksventrikulären Größe mit der individuellen Körperoberfläche des Patienten näherungsweise zu ermitteln, haben wir für jeden Patienten einen systolischen Flächenindex (LVESai) errechnet. Hierbei wurde die linksventrikuläre Größe durch den individuellen Body surface index (BSA) dividiert.

Berechnung des Body surface index (BSA):

$$BSA = 0,007184 \times W^{0,425} \times H^{0,725}.$$

Dabei entspricht W dem Körpergewicht in Kilogramm und H der Körpergröße in cm.

2.4.8 Ergometrische Daten

Die folgenden ergometrischen Daten wurden von den Studienpatienten erfaßt:

- maximale Belastbarkeit (in Watt)
- Dauer der Belastbarkeit (in Minuten)
- vorzeitiger Abbruchgrund (Dyspnoe, periphere Erschöpfung)
- Herzfrequenz pro Minute von Ruhe bis Ausbelastung oder vorzeitigem Abbruch
- Blutdruck nach RR in mmHg
- Angina pectoris Beschwerden
- relevante ST-Streckensenkungen im EKG > 0,1 mV unter Belastung

Durchführung der Ergometrie:

Ausgehend von einer Belastungsstufe bei 25 Watt und einer Steigerung alle zwei Minuten um 25 Watt, wurde die Ausbelastung der Patienten mittels Fahrradergometrie im Liegen angestrebt. Ein vorzeitiger Abbruchgrund (z.B. wegen manifester Angina pectoris Beschwerden oder peripherer Erschöpfung) wurde entsprechend dokumentiert.

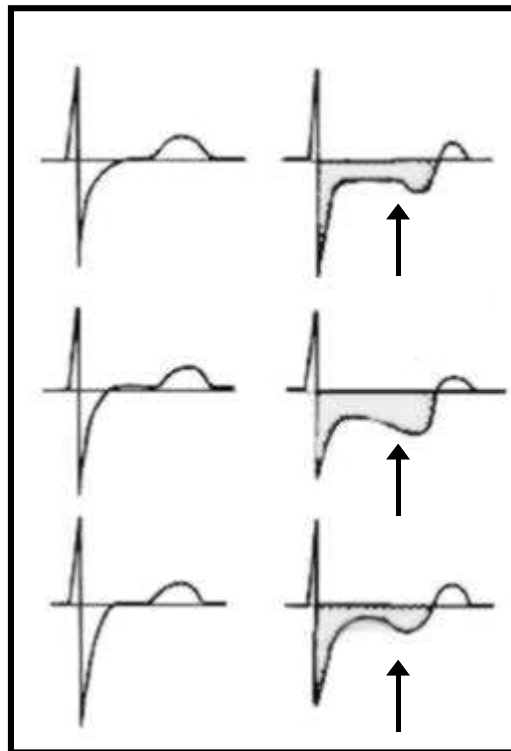


Abbildung 3: Schematische Darstellung einer ST-Streckensenkung unter Belastung. Die linke Seite zeigt einen normalen QRS-Komplex in Ruhe; auf der rechten Seite sind charakteristische ST-Streckensenkungen unter Belastung mit den Pfeilen markiert.

2.4.9 Definition der Ischämie

Zur Definition einer Ischämie haben wir folgende Ergebnisse gewertet und gruppiert:

- relevante ST-Streckensenkungen im EKG der Ergometrie > 0,1 mV (als objektivierte Nachweis auf das Vorliegen einer Ischämie)
- Angina pectoris Beschwerden unter der ergometrischen Belastung (als klinischen Hinweis auf das Vorliegen einer Ischämie)

2.5 Statistische Auswertung

Ziel der Auswertung war es, einen statistischen Zusammenhang zwischen einer „nur“ eingeschränkten linksventrikulären Ejektionsfraktion (eingeschränkte LV-Funktion von 35% bis 50%) versus einer hochgradig reduzierten linksventrikulären Ejektionsfraktion (hochgradig reduzierte LV-Funktion von $\leq 35\%$) und den klinischen Hinweisen auf das Vorliegen einer Ischämie, dem objektivierten Nachweis einer Ischämie, bzw. den sich aus den Untersuchungen ergebenden Faktoren aufzuzeigen. Dazu untersuchten wir mittels einer univariaten Analyse die Unterschiede zwischen den Patienten mit eingeschränkter LV-Funktion und denjenigen Patienten mit einer hochgradig reduzierten LV-Funktion.

Zum Vergleich zwischen diesen beiden Untergruppen wurden für normalverteilte Variablen der Student's t-Test, für die übrigen quantitativen Parameter der Mann-Whitney-Test (U-Test) benutzt. Unterschiede zwischen der Verteilung qualitativer Merkmale wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat- oder Fischer-Exact-Tests herausgearbeitet.

Die vorliegende Studie schloß auch solche Patienten ein, bei denen bis zu zwei Reinfarkte aufgetreten waren. Die Auswertung

erfolgte auf der Basis der Reduktion der linksventrikulären Ejektionsfraktion und nicht dem klinischen, bzw. objektivierten Nachweis einer Ischämie.

Für alle qualitativen Merkmale wurde die absolute und relative Häufigkeit, für die quantitativen Parameter der Mittelwert und der Median (bzw. für alle normalverteilten Variablen die Mittelwerte \pm Standardabweichung) angegeben.

Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen; ein p-Wert $< 0,1$ als statistisch schwach signifikant.

Die statistische Berechnung erfolgte mit Hilfe der Computerprogramme Excel und SAS.

3 Ergebnisse

3.1 Charakteristika der Patienten

Die klinischen, laevokardiographischen, echokardiographischen und ergometrischen Daten der Patienten sind in den Tabellen 1 bis 4 zusammengefaßt.

3.1.1 Klinische Basisdaten des Patientenkollektivs

Das Durchschnittsalter der 73 Patienten der Studienpopulation lag bei 65,8 Jahren; der jüngste Patient wies dabei 39,8 und der älteste 79,9 Lebensjahre auf. Es hatten sich mehr Männer (89%) einer diagnostischen Herzkatheteruntersuchung unterzogen als Frauen (11%). Der Anteil der Diabetiker betrug 36,6%; 67,1% litten an einer arteriellen Hypertonie und bei 69,9% bestand eine Hypercholesterinämie. Der Anteil der Raucher bzw. Ex-Raucher betrug 35,6%, wohingegen nur 9,6% eine positive Familienanamnese für kardiovaskuläre Erkrankungen angegeben hatten. Im Durchschnitt lag der erste Myokardinfarkt 8,8 Jahre zurück; hiervon hatte der jüngste Infarkt vor 1,7 Jahren und der älteste vor 29 Jahren stattgehabt. Bei 20 Patienten der Studienpopulation (27,4%) war es im Verlauf ihrer Anamnese zu einem Reinfarkt gekommen, der vor durchschnittlich 10,5 Jahren stattfand; der jüngste Reinfarkt lag 1,3 Jahre zurück und der älteste Reinfarkt hatte vor 23 Jahren stattgefunden. Bei 4 Patienten (5,5%) kam es im Verlauf zu einem zweiten Reinfarkt, wobei der Durchschnitt dieser Reinfarkte 8,9 Jahre zurück lag; der jüngste Infarkt hatte sich in diesen Fällen vor 1,8 Jahren, der älteste vor 15 Jahren ereignet. 38 Patienten (52,1%) wurden begleitend mit Digitalispräparaten therapiert, 47 (67,4%) erhielten einen Betablocker, 46 (63%) Nitrate, 11

(15,1%) Calciumantagonisten, 53 (72,6%) ACE-Hemmer, 40 (54,8%) Diuretika, 39 (53,4%) ASS bzw. Tiklyd, 32 (43,8%) Markumar und 4 Patienten (5,5%) wurden mit Antiarrhythmika behandelt.

Tabelle 1: Klinische Basisdaten des Patientenkollektivs

	Absolute (relative) Häufigkeit / Mittelwert (Median)
Alter in Jahren	65,8 (68)
Frauen	8 (11%)
Kardiovaskuläre Risikofaktoren:	
• Diabetis	26 (36,6 %)
• Arterieller Hypertonus	49 (67,1%)
• Hypercholesterinämie	51 (69,9%)
• Nikotinabusus	26 (35,6%)
• Familiäre Prädisposition	7 (9,6%)
Kardiovaskuläre Anamnese:	
• Infarktalter	8,8 (6)
• Reinfarkte	20 (27,4%)
• Reinfarktalter	10,5 (9,5)
• Zweiter Reinfarkt	4 (5,5%)
• Zweites Reinfarktalter	8,9 (9,5)
Begleitende medikamentöse Therapie:	
• Digitalis	38 (52,1%)
• Betablocker	47 (64,4%)
• Nitrate	46 (63%)
• Calcium-Antagonisten	11 (15,1%)
• ACE-Hemmer	53 (72,6%)
• Diuretika	40 (54,8%)
• ASS / Tiklyd	39 (53,4%)
• Markumar	32 (43,8%)
• Antiarrhythmika	4 (5,5%)

3.1.2 Laevokardiographische Basisdaten

Innerhalb der diagnostischen Herzkatheteruntersuchung wurde die Ejektionsfraktion der Patienten bestimmt. Die durchschnittliche linksventrikuläre Auswurffraktion des Patientenkollektivs betrug 40,5%, wobei die niedrigste EF mit 20% und die höchste EF mit 52% imponierte. 54 Patienten (74%) zeigten im Sinne der Einschlußkriterien eine eingeschränkte linksventrikuläre Funktion mit einer EF von 35% - 50% (± 2 Standardabweichungen) und in 19 Fällen (26%) bestand im Sinne einer hochgradig reduzierten linksventrikulären Funktion eine EF von $< 35\%$ (± 2 Standardabweichungen). Die in der biplanen Ventrikulographie vermessenen akinetischen und / oder dyskinetischen Strecken betragen im Durchschnitt 28,6cm, wohingegen die kürzeste Strecke 9,8cm und die längste 47,4cm betrug. Nach unserer Einteilung in Quartile der infarktgeschädigten Wandbereiche entfielen daraufhin 18 Patienten (25%) in das erste Quartil (also die kleinste Wandbewegungsstörung), 19 Patienten (26,4%) in das zweite, 18 Patienten (25%) in das dritte und 17 Patienten (23,6%) in das vierte (also mit der größten Wandbewegungsstörung) Quartil. Von einem Patienten lagen leider keine verwertbaren Aufnahmen vor, so daß sich die Auswertung der Biplanen Ventrikulographie auf $n = 72$ reduzierte.

Tabelle 2: *Laevokardiographische Basisdaten des Patientenkollektivs*

	Absolute (relative) Häufigkeit / Mittelwert (Median)
Myokardiale Pumpfunktion:	
• Ejektionsfraktion (%)	40,5 (42)
• Reduzierte LV-Funktion (35% bis 50%)	54 (74%)
• Hochgradig reduzierte LV-Funktion (< 35%)	19 (26%)
Akinetischer und/oder dyskinetischer Bereich (%):	
• ADS	28,6 (29,5)
ADS gruppiert nach Quartilen	
• 1. Quartil	18 (25,0%)
• 2. Quartil	19 (26,4%)
• 3. Quartil	18 (25,0%)
• 4. Quartil	17 (23,6%)

3.1.3 Echokardiographische Basisdaten

Mittels der zweidimensionalen Echokardiographie wurden die linksventrikulären Flächen in multiplen, orthogonalen Projektionen vermessen. Der Mittelwert der Flächen in der Systole betrug danach 51,2 cm², wobei die kleinste Fläche 17 cm² und die größte Fläche 91.5 cm² betrug. Nach Division durch den Body surface index (BSA) ergab sich ein Mittelwert der linksventrikulären Flächenindizes in der Systole von 26,4 , wobei der kleinste systolische Flächenindex mit 10 und der größte mit 47 ausfiel.

Tabelle 3: *Echokardiographische Basisdaten des Patientenkollektivs*

	Absolute (relative) Häufigkeit / Mittelwert (Median)
Summe der linksventrikulären Flächen (in cm²)	
• sLVESa	51,2 (49,3)
Linksventrikuläre Flächenindizes	
• LVESai	26,4 (26)

3.1.4 Ergometrische Basisdaten

Die durchschnittliche Belastbarkeit der Patienten lag bei 85,5 Watt; die niedrigste Belastung betrug 25 Watt, während die höchste Belastung bei 150 Watt gelegen hat. 10 Patienten (13,7%) gaben unter der ergometrischen Belastung Angina pectoris Beschwerden an und in 5 Fällen (6,9%) kam es zum Nachweis einer relevanten ST-Streckensenkung im ergometrischen Elektrokardiogramm.

Tabelle 4: Ergometrische Basisdaten des Patientenkollektivs

	Absolute (relative) Häufigkeit / Mittelwert (Median)
Belastbarkeit (in Watt)	85,5 (75)
Angina pectoris Beschwerden	10 (13,7%)
ST-Streckensenkung	5 (6,9%)
Ischämie Gesamt (AP-Beschwerden u. ST-Senkung)	13 (17,8%)

3.2 Bedeutung der Ischämie

3.2.1 Univariate Analyse

Um die Charakteristika der Untersuchungsbefunde bzw. die Bedeutung der Ischämie auf die Progredienz eines linksventrikulären Remodellings in der chronischen Infarktphase zu identifizieren, wurden die Unterschiede in der linksventrikulären Auswurf fraktion - die eingeschränkten und die, die eine hochgradig reduzierte linksventrikuläre Auswurf fraktion besaßen - mittels einer univariaten Analyse untersucht. Die Tabellen 5 bis 8 und Figuren 1 bis 3 zeigen den Vergleich zwischen diesen beiden Untergruppen.

Demographische und klinische Daten

Tabelle 5: Univariate Analyse: Demographische und klinische Kriterien

	eingeschränkte LV-Funktion EF 35% bis 50% n = 54	hochgradig reduzierte LV-Funktion EF < 35% n = 19	p-Wert
Alter in Jahren	65,3	67,1	0,505
Frauen	8 (100%)	0 (0%)	0,077
Kardiovaskuläre Risikofaktoren:			
• Diabetis	21 (38,9%)	5 (26,3%)	0,331
• Arterieller Hypertonus	39 (72,2%)	10 (52,6%)	0,121
• Hypercholesterinämie	38 (70,4%)	13 (68,4%)	0,876
• Nikotinabusus	18 (33,3%)	8 (42,1%)	0,499
• Familiäre Prädisposition	6 (11,1%)	1 (5,3%)	0,463
Kardiovaskuläre Anamnese:			
• Infarktalter	8,3 ± 6,9	10,1 ± 7,5	0,324
• Reinfarktalter	10,2 ± 5,8	11,2 ± 8,7	0,768
• Zweites Reinfarktalter	ungültig	ungültig	ungültig
Begleitende medikamentöse Therapie:			
• Digitalis	25 (46,3%)	13 (68,4%)	0,099
• Betablocker	34 (63%)	13 (68,4%)	0,674
• Nitrate	35 (64,8%)	11 (57,9%)	0,597
• Calcium-Antagonisten	9 (16,7%)	2 (10,5%)	0,527
• ACE-Hemmer	38 (70,4%)	15 (79%)	0,478
• Diuretika	25 (46,3%)	15 (79%)	0,014
• ASS / Tiklyd	33 (61,1%)	6 (31,6%)	0,026
• Markumar	19 (35,2%)	13 (68,4%)	0,012
• Antiarrhythmika	3 (5,6%)	1 (5,3%)	0,962

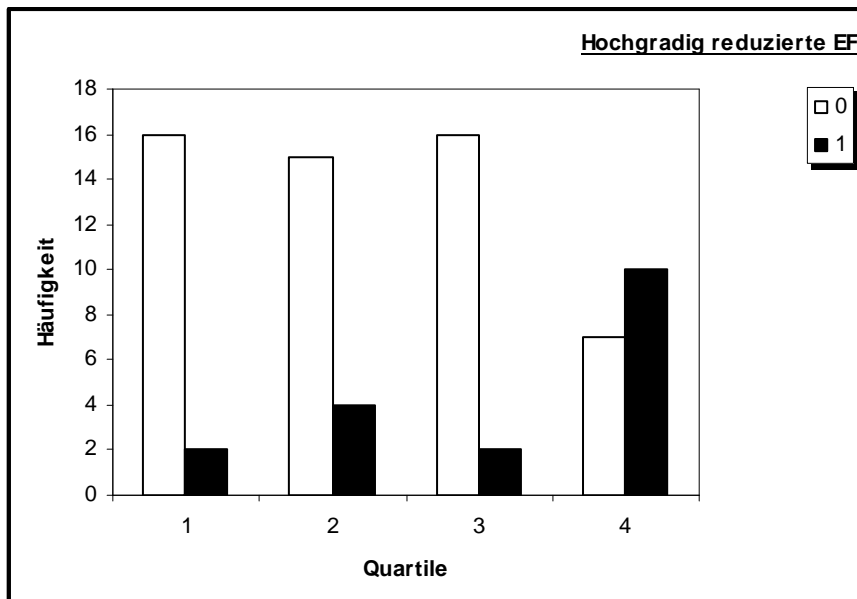
Keine der demographischen oder klinischen Variablen erwiesen sich als Prädiktoren für das Auftreten eines progredienten Remodellings im Sinne einer hochgradig reduzierten linksventrikulären Auswurf fraktion. Das Patientenalter bei

hochgradig reduzierter LV-Funktion erwies sich als geringfügig höher gegenüber Patienten mit lediglich eingeschränkter LV-Funktion (67,1 Jahre versus 65,3 Jahre). Das weibliche Geschlecht war ausschließlich in der Untergruppe mit eingeschränkter LV-Funktion vertreten, angesichts der geringen Anzahl von 8 Patienten fiel dies jedoch nur schwach signifikant auf ($p = 0,077$). Keiner der kardiovaskulären Risikofaktoren erreichte ein signifikantes Niveau bezüglich der Inzidenz einer hochgradig reduzierten LV-Funktion; in der Gruppe der Patienten mit eingeschränkter LV-Funktion befanden sich 38,9% Diabetiker vs. 26,3% Diabetiker in der Patientengruppe mit hochgradig reduzierter LV-Funktion; ein arterieller Hypertonus hingegen bestand bei 72,2% vs. 52,6%; eine Hypercholesterinämie war in beiden Gruppen näherungsweise gleich hoch verteilt (70,4% vs. 68,4%); ein Nikotinabusus bestand bei 33,3% vs. 42,1% und eine positive Familienanamnese für kardiovaskuläre Erkrankungen lag in 11,1% vs. 5,3% der Fälle vor. Das Infarktalter bzw. Reinfarktalter zeigte sich als statistisch nicht relevant ($p = 0,324$ bzw. $p = 0,768$). Das zweite Reinfarktalter konnte wegen der statistisch ungültigen Fallzahl ($n = 4$ Patienten) nicht in die Auswertung einfließen. Die erfaßte begleitende Medikation zeigte sich näherungsweise erwartungsgemäß.

Laevokardiographische Daten**Tabelle 6: Univariate Analyse: Quantitative***Laevokardiographische Kriterien*

	eingeschränkte LV-Funktion EF 35% bis 50% n = 54	hochgradig reduzierte LV-Funktion EF < 35% n = 19	p-Wert
Myokardiale Pumpfunktion:			
• Ejektionsfraktion (%)	44,5 ± 4,5	29,4 ± 4,3	
ADS-Bereich nach Quartilen	2,26 ± 1,0	3,11 ± 1,1	0,004
• 1. Quartil	16 (29,6%)	2 (11,1%)	
• 2. Quartil	15 (27,8%)	4 (22,2%)	
• 3. Quartil	16 (29,6%)	2 (11,1%)	
• 4. Quartil	7 (13%)	10 (55,6%)	

Von den quantitativen Laevokardiographischen Faktoren wurde die Infarktgröße, eingeteilt nach Quartilen des akinetischen und / oder dyskinetischen Bereiches, als Prädiktor für die Entwicklung einer hochgradigen Reduktion der linksventrikulären Funktion identifiziert. Patienten, bei denen sich eine hochgradig reduzierte LV-Funktion (EF mit einem Mittelwert von 29,4%) entwickelt hatte, wiesen einen signifikant größeren ADS-Bereich auf als die Patienten, bei denen lediglich eine eingeschränkte LV-Funktion (Mittelwert der EF von 44,5%) vorlag (3,11 Quartil vs. 2,26 Quartil, p = 0,004).



Figur 1: Häufigkeit der Patienten mit eingeschränkter versus hochgradig reduzierter Ejektionsfraktion, gruppiert nach dem Quartil der akinetischen und / oder dyskinetischen Strecke; die 1 der Legende bezeichnet die Merkmalsausprägung. **signifikant!**

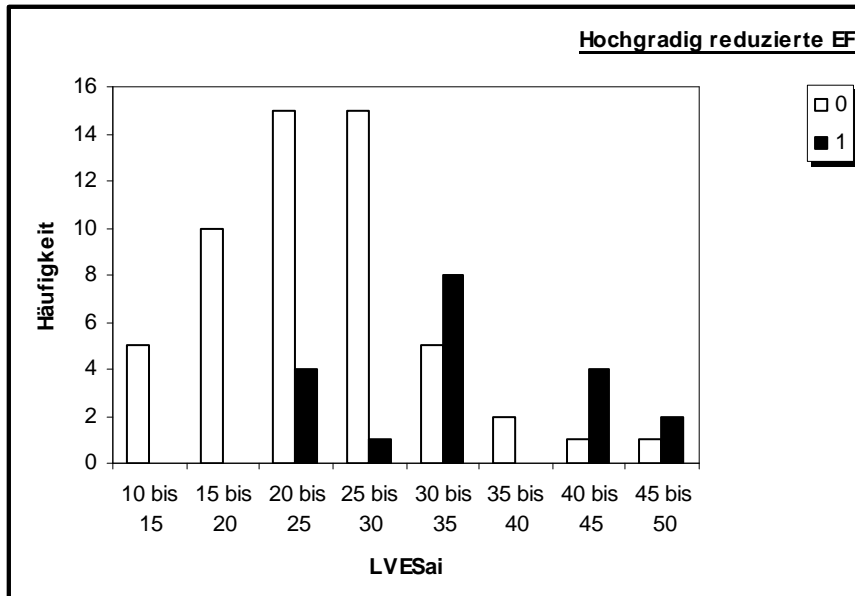
Echokardiographische Daten

Tabelle 7: Univariate Analyse: Quantitative Echokardiographische Kriterien

	eingeschränkte LV-Funktion EF 35% bis 50% n = 54	hochgradig reduzierte LV-Funktion EF < 35% n = 19	p-Wert
Linksventrikulär endsystolischer Flächenindex: • LVESai	23,9 ± 7,1	33,2 ± 8,3	< 0,001

Unter den quantitativen Echokardiographischen Parametern erwies sich der linksventrikuläre Flächenindex als Parameter zur Beurteilung der Entwicklung einer hochgradigen Reduktion der linksventrikulären Funktion. Bei Patienten mit einer hochgradig reduzierten LV-Funktion zeigte sich ein signifikant

erhöhter linksventrikulärer Flächenindex, gegenüber Patienten mit einer reduzierten LV-Funktion (LVESai 33,2 vs. LVESai 23,9; $p = < 0,001$).



Figur 2: Häufigkeit der Patienten mit eingeschränkter versus hochgradig reduzierter Ejektionsfraktion, in Abhängigkeit vom linksventrikulär endsystolischen Flächenindex; 1 in der Legende bezeichnet die Merkmalsausprägung. **signifikant!**

Ergometrische Daten

Tabelle 8: Univariate Analyse: Ergometrische Kriterien

	eingeschränkte LV-Funktion EF 35% bis 50% n = 54	hochgradig reduzierte LV-Funktion EF < 35% n = 19	p-Wert
Belastbarkeit (Watt)	85,3 ± 30,1	86,1 ± 33,5	0,923
Angina Pectoris	10 (100%)	0 (0%)	0,04
ST-Streckensenkung	3 (77%)	2 (33%)	0,468
Ischämie Gesamt	13 (86,7%)	2 (12,3%)	0,342

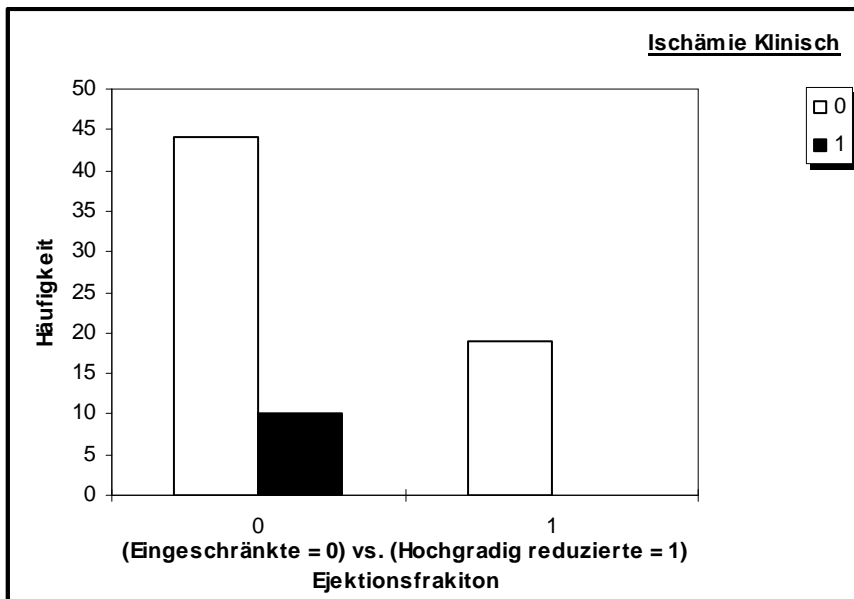
Bei den ergometrischen Kriterien zeigte sich bei der Patientengruppe mit hochgradig reduzierter LV-Funktion eine geringfügig höhere, jedoch statistisch nicht signifikante

Belastbarkeit gegenüber der Patientengruppe mit lediglich eingeschränkter LV-Funktion (86,1 Watt vs. 85,3 Watt). Sämtliche Patienten, die unter der Belastung mit Angina pectoris Beschwerden (n = 10) imponierten, befanden sich in der Untergruppe mit lediglich eingeschränkter LV-Funktion und wurden damit als signifikant identifiziert (p = 0,04). Patienten, die einen objektivierten Ischämienachweis in Form einer ST-Streckensenkung unter Belastung aufwiesen (n = 5), verteilten sich auf die beiden Untergruppen statistisch nicht signifikant (p = 0,468). Ebenso wenig signifikant verhielt sich die Betrachtung der Gesamtgruppe der Ischämien (p = 0,342).

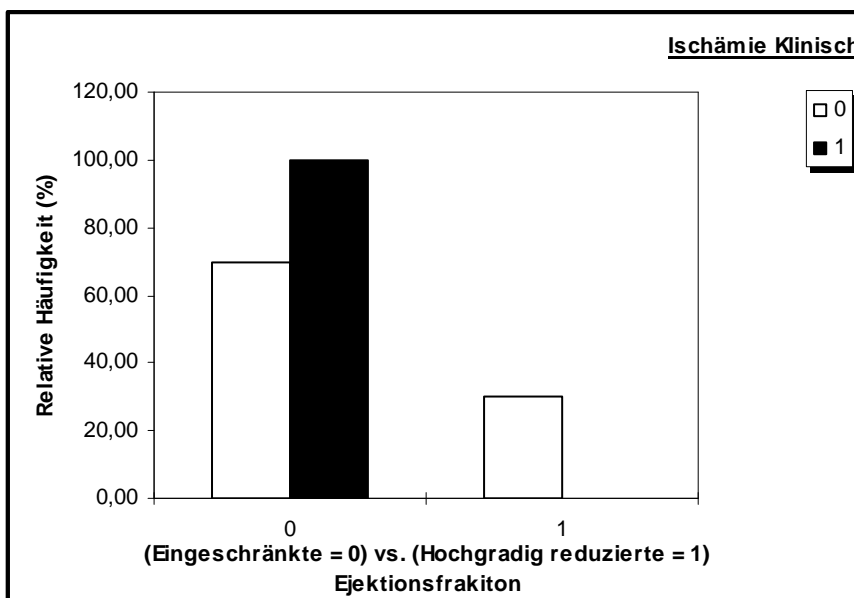
Tabelle 9: *Univariate Analyse: Ergometrische Kriterien (Verteilung der Ischämien auf die Infarktgröße)*

	Keine Ischämie n = 60	Gesamt Ischämie n = 13	p-Wert
Infarktgröße (nach Quartilen)	2,54 ± 1,13	2,15 ± 0,99	0,226
Infarktgröße (klein vs. groß)	0,27 ± 0,45	0,09 ± 0,28	0,043

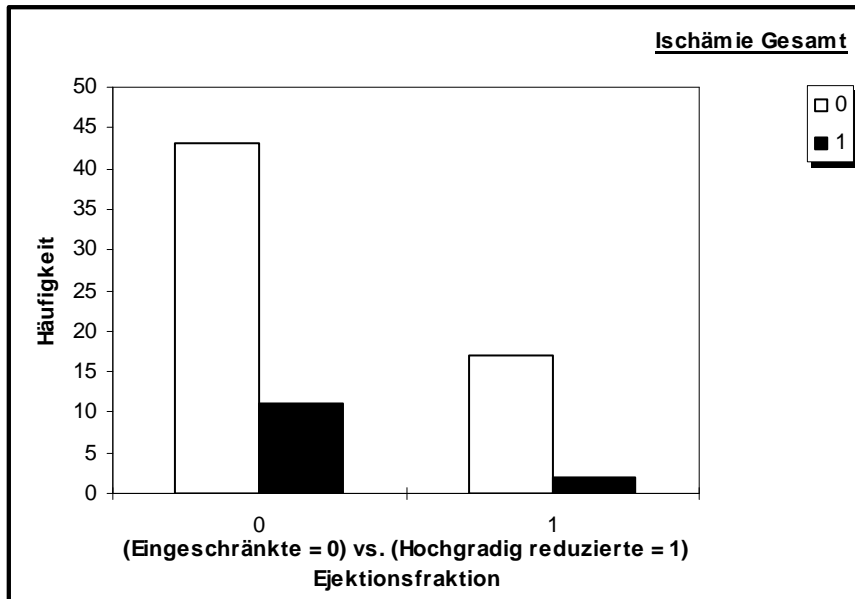
Als Ergebnis der ergometrischen Kriterien (hier die Darstellung der Gesamtgruppe der Ischämien) bezogen auf die Myokardinfarktgröße (aufgeschlüsselt in Quartile der akinetischen und / oder dyskinetischen Strecke), ergab sich hinsichtlich der Verteilung der gesamten Ischämien auf die Quartile der Infarktgrößen keine statistische Signifikanz (p = 0,226), während sich bei einer globalen Verteilung der gesamten Ischämien auf kleine bzw. große Myokardinfarkte ein signifikantes Ergebnis hinsichtlich des häufigeren Nachweises von Ischämien bei solchen Patienten mit einem kleineren Myokardinfarkt zeigte (p = 0,043).



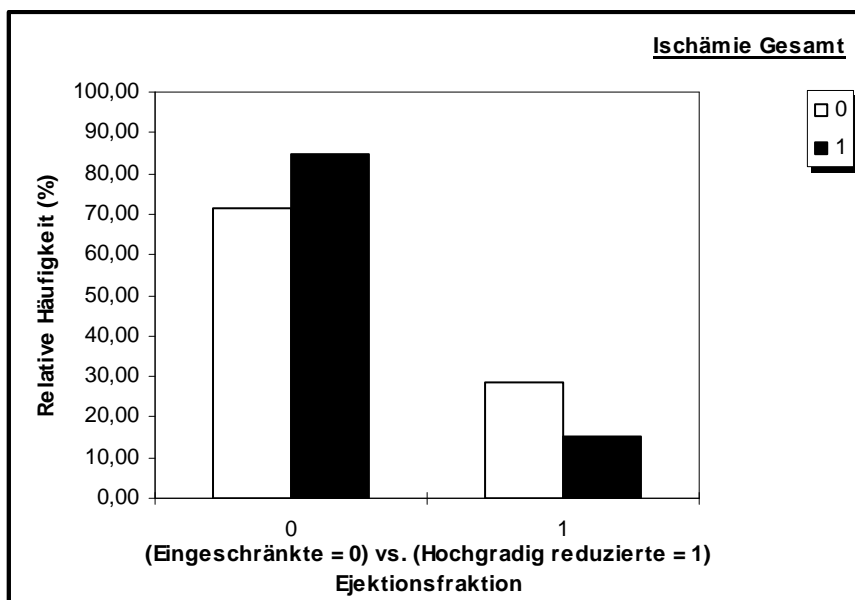
Figur 3: Absolute Häufigkeit der Patienten mit Angina pectoris, gruppiert nach dem Grad der Reduktion der Ejektionsfraktion; die 1 in der Legende bezeichnet die Merkmalsausprägung **signifikant!**



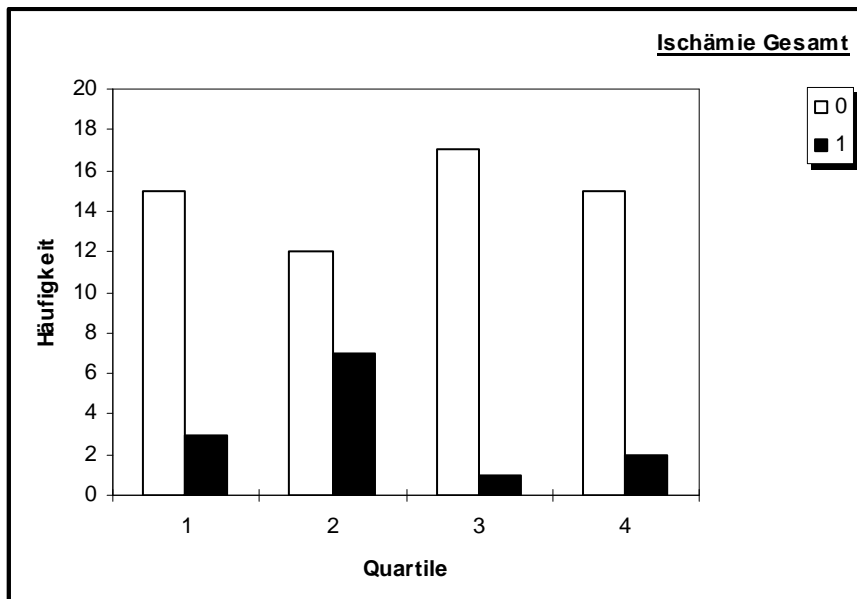
Figur 4: Relative Häufigkeit der Patienten mit Angina pectoris, gruppiert nach dem Grad der Reduktion der Ejektionsfraktion; die 1 in der Legende bezeichnet die Merkmalsausprägung **signifikant!**



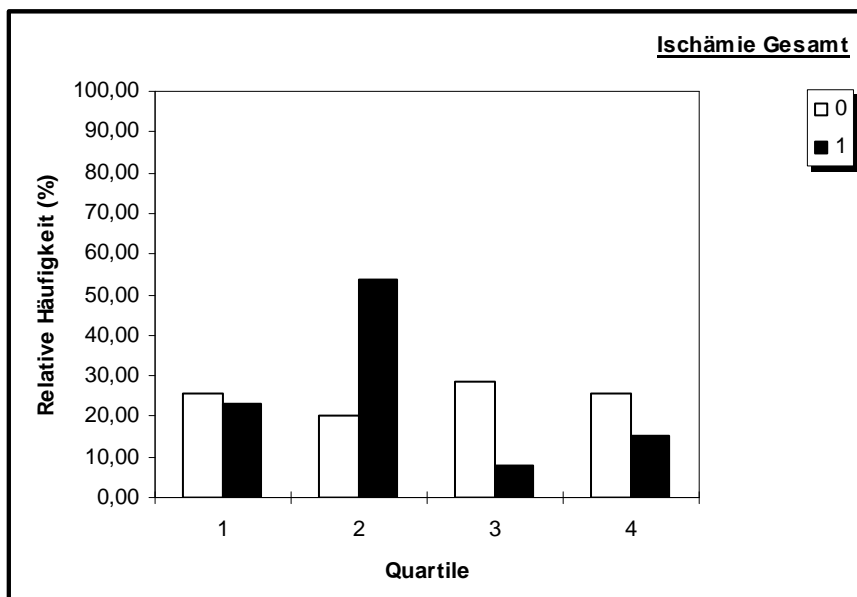
Figur 5: Absolute Häufigkeit der gesamten Ischämien, gruppiert nach dem Grad der Reduktion der Ejektionsfraktion; die 1 in der Legende bezeichnet die Merkmalsausprägung der Ischämie. nicht signifikant



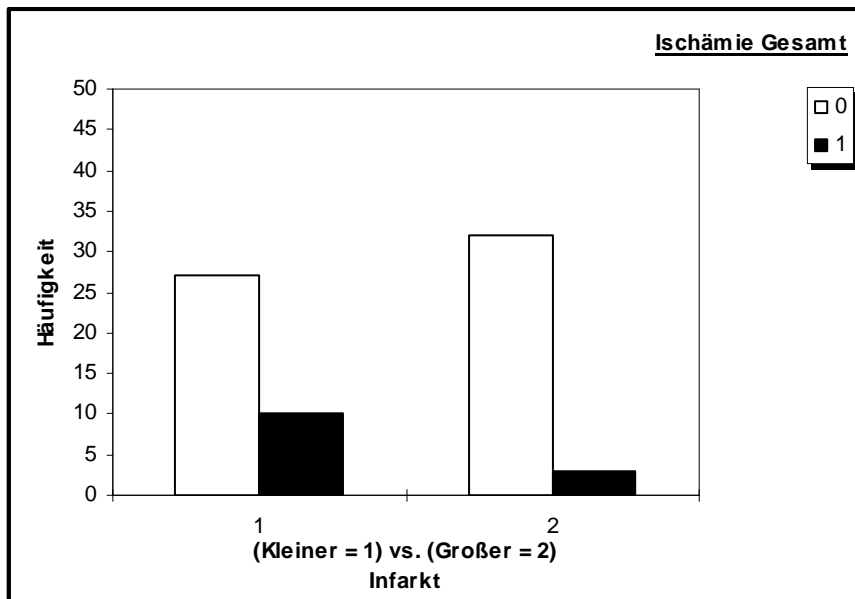
Figur 6: Relative Häufigkeit der gesamten Ischämien, gruppiert nach dem Grad der Reduktion der Ejektionsfraktion; die 1 in der Legende bezeichnet die Merkmalsausprägung der Ischämie. nicht signifikant



Figur 7: Absolute Häufigkeit der gesamten Ischämien, gruppiert nach den Quartilen der Infarktgröße; die 1 in der Legende bezeichnet die Merkmalsausprägung der Ischämie. nicht signifikant

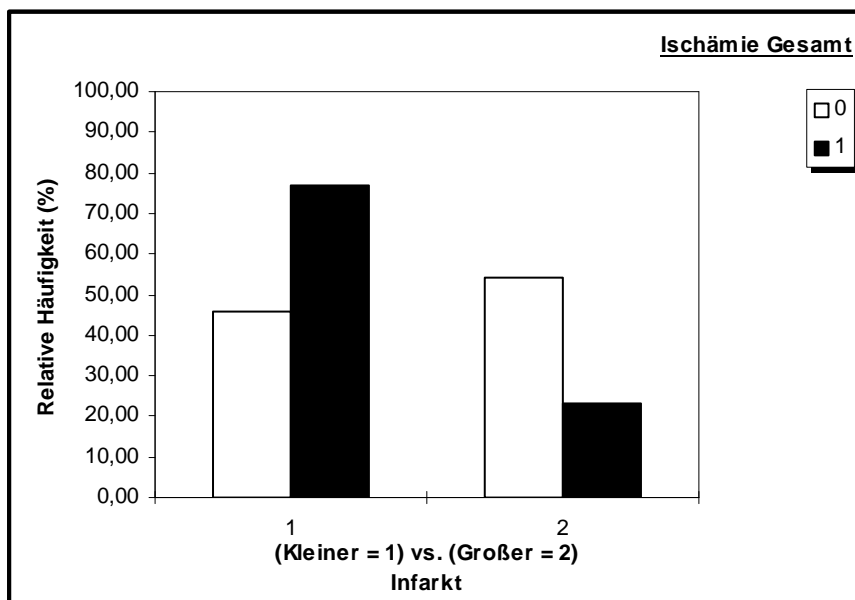


Figur 8: Relative Häufigkeit der gesamten Ischämien, gruppiert nach den Quartilen der Infarktgröße; die 1 in der Legende bezeichnet die Merkmalsausprägung der Ischämie. nicht signifikant



Figur 9: Absolute Häufigkeit der gesamten Ischämien, gruppiert nach der Infarktgröße; die 1 in der Legende bezeichnet die Merkmalsausprägung der Ischämie.

signifikant!



Figur 10: Relative Häufigkeit der gesamten Ischämien, gruppiert nach der Infarktgröße; die 1 in der Legende bezeichnet die Merkmalsausprägung der Ischämie.

signifikant!

4. Diskussion

Die Entwicklung der Herzinsuffizienz nach einem abgelaufenen Myokardinfarkt stellt bis heute ein erhebliches klinisches und sozio-ökonomisches Problem dar. Trotz effektiver Therapiemöglichkeiten einer Herzinsuffizienz ist es notwendig primär dem Auftreten vorzubeugen. Dazu ist die Kenntnis der Einflußfaktoren für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz von entscheidender Bedeutung.

In der vorliegenden Studie wurde deshalb die Bedeutung einer residualen Ischämie auf die Inzidenz der Progression linksventrikulären Remodellings untersucht. Um einen möglichen Zusammenhang mit dem Vorliegen einer hochgradig reduzierten linksventrikulären Funktion aufzuzeigen, wurden hierfür Patienten herausgefiltert, die in den Jahren 1995-1997 in der diagnostischen Herzkatheteruntersuchung am Universitätsklinikum Mannheim mit einer bereits eingeschränkten linksventrikulären Funktion aufgefallen waren. Verschiedene klinisch-pathologische und tierexperimentelle Studien haben einen Hinweis darauf ergeben, daß diffuse myokardiale Fibrosierungen nach ischämischen Ereignissen, die nicht verschlußbedingt waren, einen potentiell höheren negativen Effekt auf die ventrikuläre Funktion haben als der regionale Verlust von Myokardgewebe in Folge eines manifesten Myokardinfarktes (Schuster et al. 1980; Capasso et al. 1991). Die Daten der hier vorliegenden Studie zeigen jedoch, daß der Anteil (n = 5) von Patienten mit ergometrisch nachweisbarer Ischämie in Form einer relevanten ST-Streckensenkung bereits in der Gesamtpopulation des Studienkollektivs (n = 73) eher niedrig ausgefallen ist. Dieser geringe Anteil von objektiviert nachgewiesenen Ischämien (6,9%) legt die Vermutung nahe, daß das alleinige Vorliegen einer unter Belastung auslösbaren Myokardischämie nicht mit der Entwicklung einer hochgradigen Reduktion der linksventrikulären Funktion einhergeht. Bei genauerer

Betrachtung der Untergruppen von eingeschränkter versus hochgradig reduzierter Ejektionsfraktion entfielen jedoch von der Gesamtzahl (n = 5) der ergometrisch nachgewiesenen Ischämien drei Patienten (77%) auf die Untergruppe mit reduzierter EF und lediglich zwei Patienten (33%) auf die Untergruppe mit hochgradig reduzierter EF. Vorausgegangene Studien haben gezeigt, daß Patienten, die regelmäßige Belastungstests nach einem akuten Myokardinfarkt durchführen, sogar der Gruppe mit einem geringeren zu erwartenden Risiko angehörten, im Vergleich zu solchen Patienten ohne Belastung. Der Ischämienachweis während der Belastung war nur von geringer prognostischer Bedeutung, wenngleich vorausgegangene Studien differente Ergebnisse gezeigt haben (Larsson H et al. 1995).

Lediglich ST-Streckensenkungen von 2 mm und mehr konnten als Indikator für eine Population identifiziert werden, die mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden war (Dominguez H et al. 2001). Andere klinische Studien haben außerdem ergeben, daß die prolongierte regional kontraktile Dysfunktion, bedingt durch kardiovaskuläre Erkrankungen, nicht immer von einer irreversiblen Schädigung des Myokardgewebes resultiert und bis zu einem gewissen Grade durch die Wiederherstellung des Blutflusses rückgängig ist (Braunwald E, Rutherford J 1986; Rahimtoola J 1989; Tillisch J et al. 1986). Anhaltende Störungen in der linksventrikulären Funktion traten in erstaunlicher zeitlicher Abhängigkeit nach belastungsinduzierten Ischämien auf. Die Schwere und Art der linksventrikulären Dysfunktion nach weiteren ischämiebegleitenden Belastungen schien in Abhängigkeit von dem dazwischenliegenden Ruheintervall zu stehen (Rinaldi CA et al. 1999).

Einige Studien haben von hohen Raten (70-90%) stummer Ischämien bei Patienten mit Angina pectoris während eines Langzeit-EKG's berichtet, jedoch scheinen diese Zahlen in einigen Fällen zu hoch gegriffen, wenn die Angaben über

pectanginöse Beschwerden in den Patiententagebüchern berücksichtigt werden (Freedman SB, Wong CK. 1998). In einer Studie, bei der ein Mikroprozessor zur kontinuierlichen EKG-Aufzeichnung und -Auswertung verwendet- und bei jeder relevanten ST-Streckensenkung ein akustisches Signal abgegeben wurde, zeigte sich, daß lediglich 53% der ischämischen Episoden bei normalen täglichen Aktivitäten als „stumm“ registriert wurden (Freedman SB, Wong CK. 1998).

In der von uns durchgeführten Studie kam es in 10 Fällen zu pectanginösen Beschwerden unter Belastung und entsprach damit 13,7%. Dieser klinische Hinweis auf das Vorliegen einer Ischämie war jedoch nicht mit einer ST-Streckensenkung korreliert. Lediglich bei zwei der fünf Patienten mit einer ST-Streckensenkung traten hierbei in der Folge Angina pectoris Beschwerden auf. Wir haben Aussagen über die Chronologie, wonach unabhängig davon, worauf die Ischämie begründet ist, zum Beispiel während Belastung (Heller et al, 1991) oder einer reduzierten Blutversorgung (zum Beispiel während einer Ballondilatation), zuerst Wandbewegungsstörungen, gefolgt von ST-Streckensenkungen und zuletzt (wenn sich diese manifestieren) Angina pectoris Beschwerden auftreten (Hauser AM et al. 1985), nicht bestätigt gefunden. Allerdings zeigte sich ein signifikanter Hinweis ($p = 0,04$) in dem Sinne, daß die Patienten mit Angina pectoris ausschließlich in der Untergruppe mit eingeschränkter EF, nicht jedoch in der Untergruppe mit hochgradig reduzierter EF, auftraten.

Verschiedene Studien belegen, daß die Anzahl der ischämischen Episoden pro Patient mit ischämischer reversibler und irreversibler myokardialer Dysfunktion mit der Anzahl der reversibel dysfunktionellen Segmente korrelierte. Es zeigte sich, daß die belastungsinduzierte myokardiale Ischämie mit einer reversiblen myokardialen Dysfunktion verbunden ist, jedoch nicht alle Patienten mit einer reversiblen ischämischen Kardiomyopathie ischämische Attacken während des täglichen Lebens haben (Wiggers H et al. 2002).

Außerdem hat sich gezeigt, daß stumme Ischämien bei asymptomatischen Patienten mit einer schlechten Prognose verbunden sind, jedoch therapeutisch durch Atenolol günstig beeinflusst werden können (Pepine CJ et al. 1994). Dieser Sachverhalt ließ sich in der vorliegenden Studie bestätigen, wonach es in signifikanter Weise bei solchen Patienten zu dem Hinweis einer residualen Ischämie gekommen war (der sich überwiegend aus symptomatischen Beschwerden zusammengesetzt hatte), die in Relation zur gesamten Studienpopulation einen relativ kleineren Myokardinfarkt erlitten hatten ($p = 0,04$). In der hier vorliegenden Studie bestand ein signifikanter Zusammenhang ($p = < 0,001$) bezüglich der linksventrikulären Auswurffraktion und dem endsystolischen Flächenindex, der in der Untergruppe mit eingeschränkter EF $23,9 \pm 0,97$ versus $33,2 \pm 1,9$ in der Untergruppe mit hochgradig reduzierter EF betrug. Wie bereits in verschiedenen Studien vorbeschrieben, stellte sich auch bei den von uns untersuchten Patienten der in der akuten Postinfarktphase wichtige Kompensationsmechanismus einer linksventrikulären Dilatation zum Entgegenwirken der Verminderung des Schlag- bzw. Herzzeitvolumens („kompensatorisches Remodelling“) (Gaudron et al. 1990; Gaudron et al. 1992; McKay RG et al. 1986) in der chronischen Infarktverlaufphase als Prädiktor für die Manifestation einer Herzinsuffizienz mit hochgradig reduzierter EF dar. Der Effekt eines kompensatorischen Remodellings des linken Ventrikles auf die EF ist durch die Zunahme der Wandspannung bei vergrößertem Volumen limitiert. Nach dem Laplace'schen Gesetz ist die Wandspannung abhängig vom Innendruck, der Wanddicke sowie dem Radius. Daneben ist der Ausprägungsgrad einer Hypertrophie nichtgeschädigten Myokards (Anversa P et al. 1986; Rubin SA, Fishbein MC 1983) begrenzt, wodurch es mit zunehmender Dilatation zu einer Erhöhung der Wandspannung kommt (Olivetti G et al. 1991). Es ergab sich hieraus der Schluß über die Ausbildung eines Circulus vitiosus, der mit vermindertem

Schlagvolumen, einer linksventrikulären Vergrößerung, dadurch bedingter Zunahme der Wandspannung, einer inadäquaten Myokardhypertrophie einhergeht, mit weiterer Erhöhung der Wandspannung, einer progressiven linksventrikulären Dilatation und zunehmender linksventrikulären Dysfunktion (Gaudron P 1990; McKay RG et al. 1986; Mitchell GF et al. 1992).

Experimentelle Studien haben gezeigt, daß die hauptsächlichsten Determinanten der Infarktgröße die Ausdehnung der ischämischen Region, die Verschlusdauer und der kollaterale Blutfluß zu der ischämischen Region sind (Maroko PR et al. 1971; Reimer KA et al. 1985; Lavalley M et al. 1983; Reimer KA et al. 1977; Reimer KA 1979).

Auf die linksventrikuläre Volumenentwicklung wiederum wurde die Infarktgröße als ein wesentlicher Einflußfaktor in tierexperimentellen Studien erkannt (Pfeffer JM et al. 1991). Wir haben diese Darstellungen in der quantifizierten Bestimmung der Infarktgrößen nach Quartilen bestätigen können. In signifikanter Weise ($p = 0,004$) korrelierte eine hochgradig reduzierte EF mit dem Vorliegen eines quantitativ größeren Infarktareals ($3,11 \pm 1,1$ Quartil versus $2,26 \pm 1,0$ Quartil) bei der Untergruppe mit eingeschränkter EF.

Die meisten Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz, die auf eine linksventrikuläre systolische Dysfunktion zurückzuführen ist, haben eine koronare Herzerkrankung. Das Konzept des „hibernating myokardium“ hat sich im letzten Jahrzehnt durchgesetzt (Rahimtoola SH 1994). Hibernating myokardium ist Herzmuskulatur mit einem so stark eingeschränkten Blutfluß, daß es zu einer Unfähigkeit der Kontraktur in noch vorübergehend überlebensfähigem Gewebe kommt. Die Wiederherstellung des koronaren Blutflusses führt zur Rückbildung einer normalen Kontraktilität, während eine andauernde Hibernation unweigerlich zum Zelltod führt. Die offensichtliche Frage ist also, ob bei Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz die Revaskulisation von als hibernating myokardium klassifizierten Arealen zu einer

substanziellen Verbesserung der systolischen linksventrikulären Funktion führt (Cleland JGF et al. 2001). Die Definition und Möglichkeiten der Klassifizierung von Hibernation werden intensiv diskutiert (Rahimtoola SH. 1994; Cleland JGF et al. 2001; Cleland JG et al. 1999). Es gibt bis jetzt einige Daten über die Prävalenz von ausgeprägten Hibernationen bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz. Außerdem beschreiben einige kleine Fallstudien den Effekt der Revaskulisation auf die linksventrikuläre Funktion bei diesen Patienten (Madsen JK et al. 1997). Es liegen allerdings bislang keine systematischen Studien über diese gezielte Art der Therapie vor.

Nach einem Myokardinfarkt ist das progressive Remodelling charakterisiert durch die linksventrikuläre Dilatation, kontraktile Dysfunktion (Pfeffer JM et al. 1984; Pfeffer MA et al. 1993), Myozytenhypertrophie (Kajstura J et al. 1994) und eine Veränderung der Expression von kontraktilen- (Yue P et al. 1998), kalziumabhängigen- (Swynghedauw B 1991) und Proteinen der extrazellulären Matrix (Weber KT 1997). Bei Mäusen (Bialik S et al. 1997; Li Q et al. 1997) gibt es Beweise dafür, daß es während der ersten Tage nach einem Myokardinfarkt in dem ischämischen Gebiet zu einer vorübergehenden Apoptose der kardialen Myozyten kommt, nicht jedoch in entfernteren Bereichen des Myokards. Trotzdem wurde eine linksventrikuläre Apoptose kardialer Myozyten bei Patienten mit chronischer Kardiomyopathie lange nach einem abgelaufenen Myokardinfarkt gefunden (Olivetti G et al. 1997), was zu der These führte, daß die Apoptose von Myozyten zu einer chronisch progressiven Herzinsuffizienz führt (Anversa P et al. 1996). Eine wichtige Frage ist daher, ob eine myozytäre Apoptose in der späten Folge nach einem Myokardinfarkt auch in solchem Herzmuskelgewebe stattfindet, das sich fern von dem ursprünglich infarzierten Areal befindet. Verschiedene Faktoren, die an einem Remodelling beteiligt zu sein scheinen (Bristow MR 1998; Colucci WS 1997; Hill MF, Singal PK 1997;

Leri A et al. 1998; Yue P et al. 1998a), haben die Stimulation einer myozytären Apoptose in vitro gezeigt, eine erhöhte mechanische Spannung (Cheng W et al. 1995), neurohumorale Faktoren (Communal C et al. 1998), reaktive Sauerstoffwirkungen (Aikawa R et al. 1997; Siwik DA et al. 1999) und inflammatorische Zytokine (Krown KA et al. 1996). Da die Wirkung all dieser potentiellen Stimulatoren einer Apoptose nicht auf das Infarktareal beschränkt bleiben, ist es möglich, daß ein spätes, nicht mehr kompensatorisches Remodelling, durch eine Apoptose des nicht infarzierten Myokards bedingt ist (Flora S et al. 2000).

Die pheno- und genotypischen Veränderungen, die eine Herzhypertrophie und -insuffizienz bedingen und die sowohl Herzmuskelzellen als auch die extrazelluläre Matrix betreffen, tragen zu einer Beeinträchtigung der Relaxation als auch Kontraktion bei (Pfeffer MA, Braunwald E 1990; Cohn JN et al. 2000). Außerdem scheinen sie die koronaren Blutflutreserven zu beeinträchtigen und indirekt die systolische und diastolische Funktion zu verschlechtern, insbesondere bei gleichzeitigem Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung (Colucci WS et al. 2000; Pfeffer MA 1990; Cohn JN 2000). Die physiologische Reaktion auf die chronisch gesteigerte Wandspannung durch Hypertrophie scheint den energetischen Mangelzustand außerdem zu verstärken (Katz AM 2001). Somit gibt es keinen einzelnen Faktor, sondern ein komplexes Zusammenwirken multifaktorieller Kaskaden - die hämodynamischen, nichthämodynamischen, genetischen, energetischen und neurohumoralen Einflüsse -, die zu einer progressiven Herzinsuffizienz führen (McMurray und Pfeffer MA, 2002).

5 Zusammenfassung

Die Einführung hochsensitiver diagnostischer Möglichkeiten zur schnellen Erkennung und Reperfusion bei einem akuten Myokardinfarkt und entsprechende Medikation haben zu einer signifikanten Reduzierung und damit Verbesserung des Behandlungserfolges bei Patienten nach Herzinfarkt geführt. Die Manifestation einer Herzinsuffizienz bei Patienten mit Myokardinfarkt in der chronischen Infarktverlaufphase limitiert jedoch auch nach erfolgreicher Akutintervention und begleitender Medikation maßgeblich das klinische Langzeitergebnis und stellt ein erhebliches klinisches und sozio-ökonomisches Problem dar.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Bedeutung der residualen Ischämie als Parameter / diagnostisches Zeichen für die ungünstige Entwicklung einer (postinfarkt-) Herzinsuffizienz neben laevokardiographischen und echokardiographischen Kriterien zu analysieren und zu charakterisieren.

Die Studienpopulation umfaßte 85 Patienten in der chronischen Infarktverlaufphase, die sich zwischen 1995 und 1997 in der II. Medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Mannheim einer diagnostischen Herzkatheteruntersuchung unterzogen hatten und dabei mit einer reduzierten Ejektionsfraktion $\leq 50\%$ aufgefallen waren. Eine echokardiographische sowie ergometrische Follow-up-Untersuchung konnte bei 73 (73,9%) Patienten durchgeführt werden.

Aus der diagnostischen Herzkatheteruntersuchung wurde planimetrisch die akinetische und / oder dyskinetische Strecke an der gesamten linksventrikulären Zirkumferenz bestimmt und zur quantitativen Beurteilung des infarzierten Areal in Quartile eingeteilt. Des weiteren wurde aus den multiplen, orthogonalen echokardiographischen Projektionen, in Relation mit dem individuellen Bodymassindex, ein linksventrikulärer Flächenindex errechnet, der in guter Korrelation mit dem

linksventrikulären Volumen übereinstimmt. Aus der folgenden ergometrischen Untersuchung ergaben sich schließlich Hinweise auf eine Myokardischämie in Form von Angina pectoris Beschwerden, bzw. objektiviert, in Form von ST-Streckensenkungen $> 0,1$ mV. Der Einfluß aller erhobenen laevokardiographischen, echokardiographischen und ergometrischen Daten auf die Inzidenz des progredienten linksventrikulären Remodellings wurde mittels einer univariaten Analyse getestet; dazu wurden die Parameter mit den zwei gebildeten Untergruppen (Patienten mit eingeschränkter Ejektionsfraktion 35% bis 50% versus Patienten mit hochgradig reduzierter Ejektionsfraktion $< 35\%$) verglichen.

Bei 26% (19) der Patienten lag eine hochgradig reduzierte linksventrikuläre Funktion vor. Als Prädiktor dieser chronischen Herzinsuffizienz zeigte sich die Größe des infarzierten Myokardareals, zudem bestand ein direkter Zusammenhang mit dem linksventrikulären Flächenindex. Patienten mit einer hochgradig reduzierten linksventrikulären Funktion wiesen ein signifikant größeres Infarktareal auf als Patienten mit einer lediglich eingeschränkten LV-Funktion (3,11 Quartil vs. 2,26 Quartil; $p = 0,004$). Entsprechend war auch ein großer Flächenindex (großes LV-Volumen) mit der hochgradig reduzierten linksventrikulären Funktion assoziiert (33,2 vs. 23,9; $p = < 0,001$). Klinische Hinweise auf eine Ischämie in Form von Angina pectoris Beschwerden zeigten sich in signifikanter Form ausschließlich in der Untergruppe mit eingeschränkter EF (10 vs. 0; $p = 0,04$), wohingegen in 5 Fällen (6,9%) eine Myokardischämie mit relevanter ST-Streckensenkung $> 0,1$ mV nachweisbar war, die sich tendenziell, jedoch nicht signifikant, auf die Gruppe der lediglich eingeschränkten EF verteilte (77%). Es zeigte sich zudem, daß allgemeine Hinweise auf eine residuale Ischämie in signifikant höherem Maße bei solchen Patienten nachweisbar

waren, die einen kleineren Herzinfarkt erlitten hatten ($p = 0,043$).

Damit unterstreichen die Ergebnisse dieser Arbeit die Bedeutung der Limitation des Infarktareals und des linksventrikulären Volumens zur Vermeidung einer chronischen Herzinsuffizienz. Darüber hinaus ergeben sich neue Ansätze zur diagnostischen Interpretation von ST-Streckensenkungen in der Ergometrie, sowie der Manifestation von Angina pectoris Beschwerden unter Belastung, in Bezug auf die Gradifizierung linksventrikulären Remodellings.

6 Literaturverzeichnis

Aikawa R, Komuro I, Yamazaki T, Zou Y, Kudoh S, Tanaka M, Shiojima I, Hiroi Y, Yazaki Y (1997). Oxidative stress activates extracellular signal-regulated kinases through Src and Ras in cultured cardiac myocytes of neonatal rats. *J Clin Invest*; 100: 1813-1821

Anversa P, Beghi C, Kikkawa Y, Olivetti G (1986). Myocardial infarction in rats: infarct size, myocyte hypertrophy and capillary growth. *Circ Res*; 58: 26-37

Anversa P, Kajstura J, Olivetti G (1996). Myocyte death in heart failure. *Curr Opin Cardiol*; 11: 245-251

Bialik S, Geenen DL, Sasson IE, Cheng R, Horner JW, Evans SM, Lord EM, Koch CJ, Kitsis RN (1997). Myocyte apoptosis during acute myocardial infarction in the mouse localizes to hypoxic regions but occurs independently of p53. *J Clin Invest*; 100: 1363-1372

Blumgart HL, Gilligan DR, Schlesinger MJ (1941). Experimental studies on the effect of temporary occlusion of coronary arteries. *Am Heart J*; 22: 374-389

Bokisch A, Darius H, Heusch G, Hort W, Meyer J, Mohr-Kahaly S, Rupprecht HJ, Voigtländer T (2000): Koronare Herzkrankheit und Herzinfarkt. Seite 295-296, 370-283. In: Erdmann E (Herausgeber): *Klinische Kardiologie: Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße*. 5. Auflage. Springer, Berlin

Braunwald E, Rutherford J (1986). Reversible ischemic left ventricular dysfunction: evidence for `hibernating myocardium'. *J Am Coll Cardiol*; 8: 1467-1470

Bristow MR (1998). Why does the myocardium fail? Insights from basic science. *Lancet* 352, Suppl 1: SI8-SI14

Capasso JM, Li P, Zhang X, Anversa P (1991). Coronary artery narrowing in rats: mechanical alterations of left and right myocardium. *Am J Physiol*; 261: H1802-H1810.

Cheng W, Li B, Kajstura J, Li P, Wolin MS, Sonnenblick EH, Hintze TH, Olivetti G, Anversa P (1995). Stretch-induced programmed myocyte cell death. *J Clin Invest*; 96: 2247-2259

Ciccia-MacLean R, Lamas GA (1996). Patency of the infarct-related coronary artery and left ventricular remodelling. Seite 30-31. In: Martin G. St. John Sutton, MBBS, FRCP: Left ventricular remodelling after acute myocardial infarction. Science Press Limited, London

Cleland JG, Pennel D, Ray S, et al (1999). The Carvedilol hibernation reversible ischaemia trial: marker of success (CHRISTMAS). The CHRISTMAS Study Steering Committee and Investigators. *Eur J Heart Fail*; 2: 191-196

Cleland JGF, Alamgir F, Nikitin NP (2001). What is the optimal medical management of ischaemic heart failure? *Prog Cardiovasc Dis*; 43: 433-455

Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N (2000). On behalf of an International Forum on Cardiac Remodelling. Cardiac remodelling: concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodelling *J AM Coll Cardiol*; 35: 569-582

Colucci WS (1997). Molecular and cellular mechanisms of myocardial failure. *Am J Cardiol*; 80: 15L-25L

-
- Colucci WS, Elkayam U, Horton DP (2000). Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in the treatment of decompensated congestive heart failure. Nesiritide Study Group. *N Engl J Med*; 343: 246-253
- Communal C, Singh K, Pimentel DR, Colucci WS (1998). Norepinephrine stimulates apoptosis in adult rat ventricular myocytes by activation of the β -adrenergic pathway. *Circulation*; 98: 1329-1334
- Dominguez H, Torp-Pedersen C, Koeber L, Rask-Madsen C (2001). Prognostic value of exercise testing in a cohort of patients followed for 15 years after acute myocardial infarction. *Eur Heart J*; 22: 300-306.
- Flora S, Sawyer DB, Chang DL-F, Eberli FR, Ngoy S, Jain M, Amin J, Apstein CS, Colucci WS (2000). Progressive left ventricular remodelling and apoptosis late after myocardial infarction in mouse heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*; 279:H422-H428.
- Freedman SB, Wong CK (1998). Triggers of daily life ischaemia. *Heart*; 80: 489-492.
- Gaudron P, Eilles C, Ertl G, Kochsiek K (1990). Early remodelling of the left ventricle in patients with myocardial infarction. *Eur Heart J*; 11: 139-146
- Gaudron P, Eilles C, Ertl G, Kochsiek K (1992). Compensatory and noncompensatory left ventricular dilatation after myocardial infarction: Rime course, hemodynamic consequences at rest and exercise. *Am Heart J*; 123: 377-385

Hammermeister KE, DeRouen TA, Dodge HT (1979). Variables predictive of survival in patients with coronary disease: selection by univariate and multivariate analyses from the clinical, electrocardiographic, exercise, arteriographic, and quantitative angiographic evaluations. *Circulation*; 59: 421-430

Hauser AM, Gangadharan V, Ramos RG, et al. (1985). Sequence of mechanical, electrocardiographic and clinical effects of repeated coronary artery occlusion in human beings: echocardiographic observations during coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*; 5: 193-197

Heller GV, Ahmed I, Tilkemeier PL, et al. (1991). Comparison of chest pain, electrocardiographic changes and thallium-201 scintigraphy during varying exercise intensities in men with stable angina pectoris. *Am J Cardiol*; 68: 569-574.

Hill MF, Singal PK (1997). Right and left myocardial antioxidant responses during heart failure subsequent to myocardial infarction. *Circulation*; 96: 2414-2420

Kajstura J, Zhang X, Reiss K, Szoke E, Li P, Fagrasta C, Cheng W, Darzynkiewicz Z, Olivetti G, Anversa P (1994). Myocyte cellular hyperplasia and myocyte cellular hypertrophy contribute to chronic ventricular remodeling in coronary artery narrowing-induced cardiomyopathy in rats. *Circ Res*; 74: 383-400

Katz AM (2001). A prophesy revisited. *Am J Cardiol*; 87: 1383-1386

Kostuk WJ, Kazamias TM, Gander MP, Simon AL, Ross J (1973). Left ventricular size after acute myocardial infarction: serial changes and their prognostic significance. *Circulation*; 47: 1174-1179

Krown KA, Page MT, Nguyen C, Zechner D, Gutierrez V, Comstock KL, Glembotski CC, Quintana PJ, Sabbadini RA (1996). Tumor necrosis factor alpha-induced apoptosis in cardiac myocytes. Involvement of the sphingolipid signalling cascade in cardiac cell death. *J Clin Invest*; 98: 2854-2865

Lames GA, Pfeffer MA (1986). Increased left ventricular volume following myocardial infarction in man. *Am Heart J*; 111: 30-35

Larsson H, Areskog M, Areskog NH, et al. (1995). The diagnostic and prognostic importance of ambulatory ST recording compared to a pre-discharge exercise test after an episode of unstable angina or non-Q wave myocardial infarction. *Eur. Heart J*; 16: 888-893.

Lavallee M, Cox D, Patrick TA, Vatner SF (1983). Salvage of myocardial function by coronary artery reperfusion 1,2 and 3 hours after occlusion in conscious dogs. *Circ Res*; 53: 235-247

Leri A, Claudio PP, Li Q, Qang X, Reiss K, Wang S, Malhotra A, Kajstura J, Anversa P (1997). Stretch-mediated release of angiotensin II induces myocyte apoptosis by activating p53 that enhances the local rennin-angiotensin system and decreases the Bcl-2-to-Bax protein ratio in the cell. *J Clin Invest*; 101: 1326-1342

-
- Li Q, Li B, Wang X, Leri A, Jana KP, Liu Y, Kajstura J, Baserga R, Anversa P (1997). Overexpression of insulin-like growth factor-1 in mice protects from myocyte death after infarction, attenuating ventricular dilatation, wall stress and cardiac hypertrophy. *J Clin Invest*; 100: 1991-1999
- Madsen JK, Grande P, Saunamaki K, et al. (1997). Danish multicenter randomized study of invasive versus conservative treatment in patients with inducible ischemia after thrombolysis in acute myocardial infarction (DANAMI). *Circulation*; 96: 748-755
- Marroko PR, Kjekshus JK, Sobel BE, Watanabe T, Covell JW, Ross J Jr, Braunwald E (1971). Factors influencing infarct size following experimental coronary artery occlusion. *Circulation*; 43: 67-82
- McKay RG, Pfeffer MA, Pasternak RC, Markis J, Come PC, Nakao S, Alderman JD, Ferguson JJ, Safian RD, Grossman W (1986). Left ventricular remodelling after myocardial infarction: a corollary to infarct expansion. *Circulation*; 74: 693-702
- McMurray MD, Pfeffer MA (2002). New Therapeutic Options in Congestive Heart Failure: Part I. *Circulation*; 105: 2099
- Mitchell GF, Lamas GA, Vaughan DE, Pfeffer MA (1992). Left ventricular remodelling in the year after first anterior wall myocardial infarction: a quantitative analysis of contractile segment length and ventricular shape. *J Am Coll Cardiol*; 19: 1136-1144
- Olivetti G, Capasso JM, Leonard GM, Sonnenblick EH, Anversa P (1991). Cellular basis of chronic ventricular remodelling after myocardial infarction in rats. *Circ Res*; 68: 856-869

Olivetti G, Abbi R, Quaini F, Kajstura J, Cheng W, Nitahara JA, uaini E, Di Loreto C, Beltrami CA, Krajewski S, Reed JC, Anversa P (1997). Apoptosis in the failing human heart. *N Engl J Med*; 336: 1131-1141

Pepine CJ, Cohn PF, Deedwania PC, et al (1994). Effects of treatment on outcome in mildly symptomatic patients with ischemia during daily life: the atenolol silent ischemia study (ASIST). *Circulation*; 90: 762-768

Pfeffer MA, Braunwald E (1990). Ventricular remodelling after myocardial infarction: experimental observations and clinical implications. *Circulation*; 81: 1161-1172

Pfeffer MA, Pfeffer JM (1987). Ventricular enlargement and reduced survival after myocardial infarction. *Circulation*; 75: IV93-IV97

Pfeffer MA, Pfeffer JM, Lamas GA (1993). Development and prevention of congestive heart failure following myocardial infarction. *Circulation*; 87: IV120-IV125

Pfeffer JM, Pfeffer MA, Fletcher PJ, Braunwald E (1984). Ventricular performance in rats with myocardial infarction and failure. *Am J Med*; 76: 99-103

Pfeffer JM, Pfeffer MA, Fletcher PJ, Braunwald E (1991). Progressive ventricular remodelling in rats with myocardial infarction. *Am J Physiol*; 266: H1406-H1414

Rahimtoola S (1989). The hibernating myocardium. *Am Heart J*; 117: 211-221

Rahimtoola SH (1994). Chronic myocardial hibernation. *Circulation*; 89: 1907-1908

Reimer KA, Jennings RB, Cobb FR, Murdock RH, Greenfield JC Jr, Becker LC, Bulkley BH, Hutchins GM, Schwarz RP Jr, Bailey KR, Passamani ER (1985). Animal models for protecting the ischemic myocardium: results of the NHLBI cooperative study: comparison of unconscious and conscious dog models. *Circ Res*; 56: 651-665

Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM, Jennings RB (1977). The wavefront phenomenon of myocardial ischemic cell death, I: myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation*; 56: 786-794

Reimer KA, Jennings RB (1979). The wavefront phenomenon of myocardial ischemic cell death, II: transmural progression of necrosis within the framework of ischemic bed size (myocardium at risk) and collateral flow. *Lab Invest*; 40: 633-644

Rinaldi CA, Masani ND, Linka AZ, Hall RJ (1999). Effect of reetitive episodes of exercise induced myocardial ischaemia on left ventricular function in patients wirh chronic stabile angina: evidence for cumulative stunning or ischaemic preconditioning? *Heart*; 81: 404-411

Rubin SA, Fishbein MC (1983). Compensatory hypertrophy in the heart after myocardial infarction in the rat. *J Am Coll Cardiol*; 6: 1435-1441

Schuster EH, Bulkley BH (1980). Ischemic cardiomyopathy: a clinicopathologic study of fourteen patients. *Am Heart J*; 100: 506-512

Shanoff HM, Little JA, Csima A, Yano R (1969). Heart size and ten-year survival after uncomplicated myocardial infarction. *Am Heart J*; 78: 608-614

Siwik DA, Tzortzis JD, Pimental DR, Chang DL, Pagano PJ, Singh K, Sawyer DB, Colucci WS (1999). Inhibition of copper-zinc superoxide dismutase induces cell growth, hypertrophic phenotype, and apoptosis in neonatal rat cardiac myocytes in vitro. *Circ Res*; 85: 147-153

Statistisches Bundesamt, Pressestelle, Wiesbaden (1999).
Publikationen des Bundesamtes in Wiesbaden

Statistisches Bundesamt, Pressestelle, Wiesbaden (2000).
Todesursachenstatistik 1999 (vorläufiges Ergebnis) Deutschland

St. John Sutton MG, Pfeffer M, Plappert T, et al (1994).
Quantitative two dimensional echocardiographic measurements are major predictors of adverse cardiocascular events following acute myocardial infarction: the protective effects of captopril. *Circulation*; 89: 68-75

Swynghedauw B (1991). Remodelling of the heart in chronic pressure overload. *Basic Res Cardiol*; 86: 99-105

Tennant R, Wiggers CJ (1935). The effect of coronary occlusion of myocardial contraction. *Am J Physiol*; 112: 351-361

Tillisch J, Brunken R, Marshall R, Schwaiger M, Mandelkern M, Phelps ME, Schelbert HR (1986). Reversibility of cardiac wall motion abnormalities predicted by positron tomography. *N Eng J Med*; 314: 884-888.

Weber KT (1997). Extracellular matrix remodelling in heart failure. A role for de novo angiotensin II generation. *Circulation*; 96: 4065-4082

White DH, Norris RM, Brown MA et al (1987). Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation*; 67: 44-51

White HD (2000). Moving cardiology to the front of the hospital [editorial]. *Heart*; 84: 573-574

White PD (1937). *Heart Disease*, 2nd. ed. New York: MacMillian: 357

Wiggers H, Bottcher M, Egeblad H, Molgaard H, Nielsen TT, Botker HE (2002). *Am J Cardiol*; 89: 22-28.

Wong CK, White HD (2002). *Heart*; 87: 3-5

Yue P, Long CS, Austin R, Chang KC, Simpson PC, Massie BM (1998). Cytokine expression increases in nonmyocytes from rats with postinfarction heart failure. *J Mol Cell Cardiol*; 30: 1615-1630

Yue P, Massie BM Simpson PC, Long CS (1998a). Cytokine expression increases in nonmyocytes from rats with postinfarction heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*; 275: H250-H258

7 Lebenslauf

Personalien

Name und Vorname	Geisendorf, Dirk
Geburtsdatum:	24.04.1969
Geburtsort:	Frankfurt/Main
Familienstand:	ledig
Eltern:	Hartmut Geisendorf, Diplomingenieur Utta Senf, Lehrerin

Schulischer Werdegang

1975-1979	Grundschule Dreieich
1979-1984	Gesamtschule Goetheschule Dreieich
1984-1985	Berufsgrundbildungsjahr Peter-Behrens-Schule Darmstadt
1985-1987	Gesamtschule Georg-August-Zinn Reichelsheim/Odw.
1987-1988	Freie Waldorfschule Darmstadt
1988-1991	Gymnasialer Zweig der Beruflichen Schulen des Odenwaldkreises in Michelstadt/Odw.

Berufsausbildung

1991-1993	Berufsausbildung zum Werbekaufmann Werbestudio Achim Hohmann, Bonn
-----------	---

Zivildienst

1993-1994	Rettungsdienst der Johanniter-Unfall-Hilfe Bonn
-----------	---

Studium

1994-1998	Beginn des Studiums der Medizin an der Universität Bonn
20.03.1998	Ärztliche Vorprüfung
seit 04.1998	Studium an der Fakultät für klinische Medizin Mannheim, Universität Heidelberg
23.03.1999	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
28.03.2001	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
02.05.2002	Ärztliche Prüfung

8 Danksagung

Ich danke Herrn Professor Dr. med. P. Gaudron für die freundliche Überlassung dieser Arbeit und den persönlichen Einsatz zur Fertigstellung.

Außerdem möchte ich mich bei Frau Dr. med. I. Kugler für die zuverlässige und konstruktive Betreuung bedanken.

Meine besondere Wertschätzung gilt Herrn Dr. med. T. Süselbeck für die selbstlosen Hilfestellungen nach dem Weggang meiner akademischen Betreuer.

Nicht zuletzt danke ich von Herzen meiner Mutter Utta Senf für die nahezu grenzenlose menschliche und materielle Unterstützung, mit deren Hilfe mir die Möglichkeit des Medizinstudiums eröffnet wurde, welches ich mit dieser Arbeit zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades abschließen darf.