Aus der Medizinischen Klinik I der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med G. Ertl

Die Wirkung einer hochdosierten Langzeittherapie mit Cerivastatin auf Letalität, Hämodynamik und linksventrikuläres Remodeling nach Myokardinfarkt bei weiblichen Ratten

Inaugural – Dissertation
Zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg
vorgelegt von
German Schweizer
aus Buchen

Würzburg, Dezember 2005

Referent: Prof. Dr. G. Ertl

Koreferent: Priv.-Doz. Dr. J. Bauersachs

Dekan: Prof. Dr. G Ertl

Tag der mündlichen Prüfung:

Der Promovend ist Arzt

Inhaltsverzeichnis

1. Einführung 1
2. Material und Methoden 6
   2.1. Tiere 6
   2.2. Pharmakon 6
   2.3. Modell des Myokardinfarktes bei Ratten 8
   2.4. Behandlungsgruppen 9
   2.5. Hämodynamische Messungen 10
   2.6. Druck-Volumen-Kurve (PVC) 12
   2.7. Fixierung, Präparation, Infarktgrößenbestimmung 13
   2.8. Bestimmung der Letalität 14
   2.9. Einteilung der Infarktgruppen 15
   2.10. Einheiten der Messwerte und Berechnung der abgeleiteten Größen 15
   2.11. Statistische Auswertung 16
3. Ergebnisse 17
   3.1. Anzahl der Tiere, Infarktgruppen und Letalität 17
   3.2. Körpergewicht, Herzgewicht und morphologische Messungen 20
   3.3. Hämodynamische Messungen 24
      3.3.1. Basis-Parameter vor der Thorakotomie 24
      3.3.2. Basis-Parameter nach der Thorakotomie 26
      3.3.3. Passive Druck-Volumen-Beziehung 29
      3.3.4. Aortenokklusion 31
   3.4. Druck-Volumen-Kurve 32
4. Diskussion 38
   4.1. Chronische Auswirkungen eines Myokardinfarktes 38
   4.2. Auswirkungen einer hochdosierten Cerivastatin-Therapie 43
5. Zusammenfassung 50
   Abkürzungsverzeichnis 51
   Literaturverzeichnis 53

1. Einführung

Die Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems sind bis heute in den Industrieländern die häufigste Todesursache. Dabei stehen der Myokardinfarkt und die Herzinsuffizienz an erster Stelle. So gibt es in Deutschland jährlich ca. 200 000 Neuerkrankungen, und nahezu 2% des gesamten Gesundheitsbudgets wird pro Jahr durch Diagnosestellung, Behandlung und Prävention der Herzinsuffizienz verbraucht (71). Obwohl die Mortalität kardiovaskulärer Erkrankungen in den meisten entwickelten Industrienationen in den letzten Jahren gesunken ist, nehmen Inzidenz und Prävalenz der Herzinsuffizienz weiter zu. Die American Heart Association gibt allein für die USA 2.3-3.0 Millionen bekannte Fälle an (1). Die Inzidenz der Herzinsuffizienz wird oft unterschätzt. So liegt sie in Großbritannien mit 3 pro 1000 Neuerkrankungen jedoch über derjenigen von Brustkrebs (0.54/1000) oder Zervixtumoren (0.24/1000) (16). Die Prognose der Herzinsuffizienz unter herkömmlicher Therapie mit Diuretika ist seit Jahren gleich schlecht, die Fünf-Jahres-Überlebensrate liegt niedriger als bei vielen malignen Tumoren. Zwei Jahre nach Diagnosestellung versterben 37% der Männer und 38% der Frauen, nach 5 Jahren beträgt die Mortalität sogar über 50%.

Deshalb wurden große Anstrengungen unternommen, die pathophysiologischen Mechanismen des Myokardinfarktes besser zu verstehen und so eine optimierte Therapie einleiten zu können. Die medikamentöse Langzeittherapie und Sekundärprophylaxe sind mitentscheidende Ansatzpunkte, die dazu beitragen, die chronischen Auswirkungen des stattgehabten Herzinfarktes zu limitieren. Neben Arrhythmien mit möglicherweise folgendem plötzlichem Herztod und Reinfarkt spielt die Herzinsuffizienz eine besondere Rolle (35, 61). Sie stellt den Endpunkt einer Ereignisfolge dar, die, beginnend mit dem infarktbedingten Verlust an kontraktilem Gewebe, über eine anfangs adaptive, später aber maladaptive Dilatation der linken Herzkammer, zum manifesten Herzversagen führt. Die Umbauvorgänge am infarzierten linken Ventrikels werden in ihrer Gesamtheit als Remodeling bezeichnet (25, 55, 56, 58). Die Bedeutung dieser Kette von strukturellen Änderungen – sie macht kardiale Ischämien zur häufigsten Ursache der Herzinsuffizienz – wurde erst in jüngster Zeit erkannt (77).

So wurden in den letzten Jahrzehnten große Fortschritte gemacht, kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Rauchen, hoher Blutdruck, erhöhter Gesamtcholesterinspiegel, erhöhter LDL-Cholesterinspiegel und erniedrigter HDL-Cholesterinspiegel frühzeitiger und genauer zu erkennen (16). Obwohl die Fortschritte in manchen Ländern mit dem deutlichen Rückgang der Inzidenz für kardiovaskuläre Ereignisse in Verbindung gebracht wurden, bleibt auch heute die häufigste Todesursache der Industrienationen die Herz-Kreislauf-Erkrankung. Aber da das Fachwissen über Prävention, Diagnose und Therapie weiter anwuchs, kam man bald zu dem Schluss, dass deren wesentliche Grundpfeiler aus ausreichender Lipidsenkung und umfassender Einschätzung der kardiovaskulären Risikofaktoren bestehen (38). Zu einer gesamten Bewertung der Risikofaktoren müssen zählen das Alter, Geschlecht, Cholesterinspiegel, HDL-Cholesterinspiegel, Triglyceridspiegel, Rauchen, Blutdruck, Diabetes, Fettleibigkeit, Familiengeschichte und eine bereits vorhandene Herz-Kreislauf-Erkrankung.
Da viele dieser Risikofaktoren variieren und im Zusammenhang gesehen werden müssen, sollten all diese Parameter zur einer genauen Einschätzung des individuellen Risikos zur Entwicklung einer kardiovaskulären Erkrankung zusammengenommen werden (3).

Viele Wege zur Senkung des Lipidspiegels sind schon beschrieben und ausgearbeitet worden; so konnten für Clofibrat (12, 32), Cholestyramin (43) und Gemfibrozil (23) lipidsenkende Effekte aufgezeigt werden, aber die deutlichsten Ergebnisse zeigten großangelegte klinische Studien, die mit HMG-CoA-Reduktase-Hemmern (Statine) arbeiteten. So konnte bislang eine skandinavische Studie (4S-Studie) an 4444 Patienten mit Hypercholesterinämie und koronarer Herzkrankheit sowohl eine Reduktion koronarer Ereignisse als auch eine Verminderung der Mortalität im Zusammenhang mit Änderung des Gesamt-Cholesterinspiegels (-25%), LDL-Cholesterinspiegels (-35%) und HDL-Cholesterinspiegels (+8%) durch Simvastatin aufzeigen (53). Jedoch auch bei Patienten mit nur leicht erhöhten Lipidspiegeln trugen Statine zur Primärprävention koronarer Ereignisse bei (28, 30, 33, 52). Zusätzliche Bewegung kam durch die Einführung des bis heute potentesten HMG-CoA-Reduktase-Inhibitors Cerivastatin. So rückte die Hoffnung näher, Hyperlipidämie mit einer Therapie im mg-Bereich, die auch gut verträglich ist, anzugehen (6-8).

Aber nicht nur die lipidsenkenden Wirkungen der Statine prägen den Charakter dieser Stoffklasse. Bischoff et al. beschrieben 1998 nicht nur die lipidsenkende Wirkung, sondern auch eine entscheidende Rolle im Pathomechanismus der Arteriosklerose (6,8). Wie auch andere Studien konnten sie zusätzliche Wirkungsqualitäten nachweisen. Sie führten zu einem neuen Paradigma bezüglich der koronaren Herzerkrankung bzw. der arteriosklerotischen Plaques: Eine medikamentöse Cholesterinsenkung führt zwar zu einer drastischen Reduktion kardiovaskulärer Komplikationen, beeinflusst aber kaum den angiographisch nachweisbaren Stenosegrad. Folglich wird die klinische Prognose vielmehr durch die Struktur bzw. Vulnerabilität der Plaques bestimmt. Die instabile Plaque ist durch einen großen lipidreichen Kern und eine dünne fibröse Kappe gekennzeichnet. Zerreißt die Kappe, kommt es zu einem thrombogenen Geschehen, das in dem plötzlichen Auftreten einer instabilen Angina-pectoris-Symptomatik oder eines Myokardinfarktes resultieren kann. Dementsprechend beschäftigten sich viele Arbeitsgruppen damit, den Plaque-stabilisierenden Mechanismus der Statine zu studieren (38, 49). In arteriosklerotischen Plaques sind glatte Muskelzellen der vorherrschende Zelltyp, der am meisten zur vaskulären Okklusion beiträgt und zusammen mit Makrophagen Lipide akkumuliert, so zu Schaumzellen wird und die Arteriosklerose fortschreiten lässt (78). Das Endprodukt Mevalonat, welches durch die HMG-CoA-Reduktase katalysiert wird, spielt eine große Rolle als Vorläufer zu Endprodukten wie Cholesterol und nicht steroidalen Isoprenoiden. Unter Einfluss von Statinen konnten glatte Muskelzellen weder wachsen noch proliferieren, solange ihnen nicht genügend Mevalonat zugefügt wurde (13). So kann Hemmung der Mevalonatsynthese durch Statine Produkte wie Dolichol, Ubichinon und prenylierte Proteine, die die Zellproliferation fördern, empfindlich verringern (13, 41).

Trotz aller Studien ist bis jetzt die Wirkung der Statine und insbesondere die Rolle von NO für die Statinwirkung nicht gänzlich erfasst, obwohl sie das Auftreten von Herzinfarkten und Schlaganfällen senken (48). Obwohl diese Wirkung vornehmlich den lipidsenkenden Effekten zugesprochen werden, gibt es Untersuchungen, die auf eine zusätzliche – unabhängig von Cholesterinsenkung – protektive Wirkung auf die Blutgefäße hindeuten. Langzeithemmung der NO-Synthase (eNOS) im Gefäßendothel durch Gabe von N-nitro-L-argininmethylester (L-NAME) führt bei Ratten zu einer

frühen Inflammation der Gefäße und arteriosklerotischen Veränderungen. Statine konnten hier nicht nur die L-NAME-induzierte Inflammation verhindern, sondern auch die Aktivität der endothelialen Stickstoffmonoxid-Synthase verbessern (51). Diese günstige Wirkungsweise der Statine könnte mit einer Verschiebung des NO-O_2^--Gleichgewichtes zugunsten von NO und der verbesserten endothelialen Funktion durch Normalisierung der reduzierten eNOS-Expression erklärt werden (34, 73).

Neben den vasoprotektiven Eigenschaften können HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren Angiotensin II–vermittelte Hypertrophie und Zellteilung in Kardiomyozyten und glatten Gefäßmuskelzellen vermindern. Cerivastatin-Behandlung verbesserte sowohl die Funktion des linken Ventrikels wie auch das Remodeling nach Myokardinfarkt (5). Obwohl schon mit hochdosierten Statinen gearbeitet wurde, waren die Auswirkungen einer hochdosierten Cerivastatin-Medikation in Bezug auf linksventrikuläre Funktion und Remodeling nach Herzinfarkt nicht gänzlich erfasst. Ebenfalls war nicht bekannt, ob ein hochdosierte Cerivastatinbehandlung noch günstigere Auswirkungen zeigt.

Eine deutsche Forschergruppe beschrieb eine deutliche Erhöhung der Mortalität bei herzinsuffizienten weiblichen Hamstern unter Behandlung mit dem hochlipophilen HMG-CoA-Reduktase-Hemmer Lovastatin, aber nicht unter Einfluss des zur Zeit hydrophilsten HMG-CoA-Reduktase-Hemmers Pravastatin. Die HMG-CoA-Reduktase ist eines der Schlüsselenzyme zur Mevalonatbildung. Neben der Biosynthese von Sterolen ist diese Reaktion eine wichtige Quelle von Isoprenoiden, die zur Bildung von farnesylierten Proteinen und Verbindungen wie Dolichol, Häm und Ubichinon führen (27). So konnte hier eine deutliche Steigerung der Mortalität bei weiblichen, herzinsuffizienten Hamstern unter einer hochdosierten Statintherapie aufgezeigt werden. Diesem Effekt könnte die inhibierte Ubichinon-Versorgung des Myokards zugrunde liegen (46).

Wir untersuchten die Folgen einer Langzeittherapie unter hochdosierter Cerivastatingabe auf Mortalität, Hämodynamik und Remodeling bei weiblichen Wistar-Ratten mit chronischem Myokardinfarkt. Um die Rolle von NO zu klären, wurde ein Teil der Tiere nicht nur mit Cerivastatin behandelt, sondern auch mit dem NO-

Synthase-Inhibitor L-NAME in Kombination mit Hydralazin. Hydralazin wirkt dem durch L-NAME induzierten Blutdruckanstieg entgegen.

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1. TIERE

Die Studie wurde mit weiblichen Wistar-Ratten durchgeführt, deren Alter zu Beginn der Untersuchungen zwischen 4 und 8 Wochen lag; ihr Gewicht betrug zwischen 220 und 240 g, im Mittel 229 g. Die Tiere erhielten Trockenfutter sowie Wasser in beliebiger Menge und waren zu je 5 Tieren in Plexiglaskäfigen mit Gitterrostoberseite untergebracht. Das Einstreu aus grobem Holz – und Strohmehl wie auch das Trinkwasser und die Medikamentenlösung wurden täglich gewechselt. Mit ihrem Käfig standen die Tiere in einem gut klimatisierten Tierstall mit 12 h Tag-Nacht-Rhythmus Beleuchtung.

2.2. PHARMAKON

Als HMG-CoA-Reduktase-Hemmer kam bei dieser Studie Cerivastatin zum Einsatz (Bayer AG, Deutschland). Dieses besitzt beim Menschen folgende pharmakokinetischen bzw. pharmakodynamischen Eigenschaften (63, 69):

— Es zeigt sich eine dosisproportionale Kinetik: maximale Plasmakonzentrationen werden nach 2-3 Stunden erreicht.
— Biologische Verfügbarkeitsrate: absolute Bioverfügbarkeit ca. 60%, relative Bioverfügbarkeit ca. 100% und der First-pass-Effekt beträgt etwa 40%.
— Cerivastatin hat im steady state ein Verteilungsvolumen von 0.3l/kg, dies weist darauf hin, dass nicht-hepatische periphere Gewebe nur mäßig penetriert werden.
— Bindung zu 99% an Plasmaproteine (80% an Albumin).
— Cerivastatin wird über zwei Metabolisierungswege unter Beteiligung von mindestens zwei Cytochrom-P-450-Isoenzymen, CYP 2C8 und CYP 3A4

verstoffwechselt; 75-80% der HMG-CoA-Reduktase-inhibierenden Wirkung im Plasma wird der Ausgangssubstanz und 20-25% den aktiven Metaboliten M1, M23 und M24 zugeschrieben.

— Eliminierung von Cerivastatin und seinen Metaboliten erfolgt hauptsächlich über die Galle; Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. 2-3 Stunden.

— Wirkungsmechanismus (Modelle): Der Wirkungsmechanismus von Cerivastatin beruht auf der spezifischen und kompetetiven Hemmung der 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase. Dieses Enzym katalysiert den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Cholesterinbiosynthese, d.h. die Umsetzung von HMG-CoA zu Mevalonsäure. Diese wird anschließend über weitere Intermediärprodukte (Isopentyldiphosphat, Farnesyldiphosphat, Squalen) zu Cholesterin verstoffwechselt.

  Aufgrund der Hemmung der HMG-CoA-Reduktase durch Cerivastatin wird die intrazelluläre Choleserinsyntheserate und –konzentration verringert, wodurch es kompensatorisch zu einer Erhöhung der LDL-Rezeptoren an der Leberzelloberfläche und einer vermehrten Aufnahme von extrazellulärem Cholesterin in die Zelle kommt. Insgesamt bewirkt Cerivastatin somit eine Abnahme von Gesamt- und LDL-Cholesterin im Serum.

  Cerivastatin ist ein synthetisches, enantiomerenreines Pyridinderivat, das sich durch eine hohe pharmakologische Wirkstärke auszeichnet. Die Inhibierungskonstante für die HMG-CoA-Reduktase aus der Rattenleber beträgt für Cerivastatin 1.3nmol/l.

— Wirkungsort: Das Enzym HMG-CoA-Reduktase ist in den Zellen des gesamten Organismus vorhanden, jedoch findet die Cholesterinbiosynthese vorwiegend in der Leber und im Dünndarm statt.

  Bei der Ratte konnte nach oraler und intravenöser Gabe von [14C]-Cerivastatin-Natrium eine sehr hohe Affinität zum Lebergewebe festgestellt werden.

Durch die intrahepatische Metabolisierung in die drei aktiven Metaboliten M1, M23 und M24 kann man eine gutverträgliche orale Applikation ablesen (M23 und M24 sind humanspezifisch).

Obwohl die Bioverfügbarkeit von Cerivastatin abends größer ist, sind die hauptsächlichen pharmakokinetischen Parameter unabhängig von Applikationszeit,

Nahrungsaufnahme, Geschlecht oder Alter. So konnte Cerivastatin als Trockenfutter den Tieren gegeben werden (6, 8).

2.3. MODELL DES MYOKARDINFARKTES BEI RATTEN

Die Operation wurde nach der von Maclean et al. (45), Fishbein et al. (21) sowie Pfeffer et al. (59) schon beschriebenen Technik durchgeführt und soll hier noch einmal kurz aufgeführt werden:

Die Ratten wurden zunächst in einen äthergetränkten Glastopf gesetzt und narkotisiert. Danach wurden sie auf eine auf Körpertemperatur beheizte Wärmematte des OP-Tisches gelegt und mit einem zusammengesetzten Plastiktubus, welcher mit einer stumpfen Kanüle als Mandrin verstärkt war, intubiert. Nach erfolgreicher Einführung wurde der Mandrin herausgezogen und die richtige Lage des Tubus anhand einer Spiegelprobe überprüft, sowie der Tubus an ein Beatmungsgerät für Nagetiere (Rodent Ventilator 7025, Fa. Ugo Basile, Italien) angeschlossen. Die Tiere wurden hierbei mit einem Volumen von 2.5 ml/Hub und einer Frequenz von 90/min ventiliert, sowie weiterhin durch Isofluran narkotisiert.

Nach einem linksthorakalen Hautschnitt mit einer Schere wurde zunächst die präthorakale Muskulatur stumpf durchtrennt und dann eine Tabaksbeutelnaht in dieser Muskelschicht angelegt. Hiernach wurde leicht oberhalb der Herzspitze über eine intercostale Perforation die Thoraxhöhle eröffnet und der Perikardsack durchtrennt. Mit Führung durch eine spezielle Klemme, sowie mit beidseits lateral angesetztem, in medio-dorsaler Richtung ausgeführtem Fingerdruck durch den Assistenten, konnte das Herz vorsichtig aus der Thoraxhöhle herausluxiert werden. Durch eine leichte Rechtsdrehung und gleichzeitiges Abspreizen des linken Vorhofes wurde die A. coronaria sinistra und ihre beiden Äste sichtbar gemacht. Die Ligatur erfolgte nun überwiegend am proximalen Teil des R. interventricularis anterior, bzw. am distalen Teil des linken Koronararterienstammes durch Umstechung und doppelter

Knotentechnik mit Hilfe eines monofilen Fadens (5.0 Prolene). Nach erfolgter Ligatur wurde das Herz rasch in die Thoraxhöhle zurückverlagert, die Muskelschicht verschlossen, die Zufuhr des Narkotikums unterbrochen und sofort für ca. 2-3 Sekunden eine positive end-exspiratorische Überdruckbeatmung mit teilweiser Erhöhung der Atemfrequenz zur besseren Entfaltung und Ventilation der Lungen durchgeführt. Anschließend wurde die Hautwunde mit Metallclips verschlossen.

Meist verblieb das Tier dann noch 5-20 Minuten in einem abklingenden, jedoch beatmungspflichtigen Narkosezustand und konnte danach extubiert und in den Käfig zurückgesetzt werden. Weiterhin blieb das Tier zur besseren postoperativen Verlaufskontrolle noch 5 Stunden unter Beobachtung, so dass bei auftretenden Herzrhythmusstörungen rasch eine Herzdruckmassage durchgeführt werden konnte.

Zur Erlangung einer ausreichenden Sham-Kontrollgruppe wurden neben der Rekrutierung von frustran coronarligierten Tieren auch speziell operierte Tiere herangezogen. Hierbei wurde ein gleichartiges OP-Procedere mit Ausnahme einer Verknüpfung des ebenfalls im Myokard eingebrachten Monofilfadens durchgeführt.

2.4. BEHANDLUNGSGRUPPEN

Unmittelbar nach der Myokard-Infarzierung wurden die Ratten zufällig und käfigweise – d.h. jeweils 5 Tiere – in die verschiedenen Therapiegruppen eingeteilt:

Placebo-Gruppe: Ab dem 8. Tag nach Koronarligatur erhielten diese Tiere für 12 Wochen zum Trinkwasser eine Placebo-Medikation in Form von Trockenfutter (Kontrollgruppe)

Cerivastatin-Gruppe: Am 8. Tag nach Koronarligatur wurde das Trockenfutter der Ratten in dieser Gruppe für 12 Wochen durch Trockenfutter ersetzt, welches Cerivastatin enthielt.

Cerivastatin/L-NAME/Hydralazin-Gruppe: Auch in dieser Gruppe wurde das Trockenfutter am 8. postoperativen Tag für 12 Wochen durch

Cerivastatin-haltiges Trockenfutter ersetzt. Dazu bekamen diese Tiere den NO-Synthase-Inhibitor L-Name und Hydralazin ebenfalls am 8. postoperativen Tag für 12 Wochen in Leitungswasser gelöst.

Die Zeit zwischen Ligatur der Koronararterie und Durchführung der hämodynamischen Messungen betrug mindestens 84 Tage, durchschnittlich 88Tage, maximal 92 Tage.

2.5. HÄMODYNAMISCHE MESSUNGEN

Am Ende der 12 Wochen-Therapie wurden die aktiven hämodynamischen Parameter des Herzens als Basis- und Maximalwerte (unter Volumen- und Druckbelastung), sowie die passiven Druck-Volumen-Beziehungen des linken Ventrikels nach der von Pfeffer et al., 1972-79 sowie Fletcher et al. 1981 erstmals beschriebenen Methodik bestimmt (59, 22, 57, 60).
Zunächst wurden die Tiere in einem äthergetränkten Glasgefäß in Narkose versetzt. Die Tiefe der Narkose konnte hierbei von außen aufgrund Verfolgung des Bewegungsdranges sowie durch genaue Beobachtung der Atemfrequenz und der Thoraxexkursion eingeschätzt werden. Nach Erreichen einer ausreichenden Narkosetiefe wurde das Tier – nach letzter Messung des Körpergewichtes – auf eine Wärmematte (Thermotex, Breuer) des OP-Tisches gelegt, fixiert und sofort tracheotomiert. Nach Einlegen eines 3-4 cm langen Plastikkatheters in die Luftröhre, sowie dessen doppelter Fixierung, wurden die Tiere wiederum an das Beatmungsgerät angeschlossen und mit einer Frequenz von 90/min und einem Atemzugvolumen von 2.5 ml beatmet. Die weitere Unterhaltung der Narkose konnte durch Isofluran gesteuert werden und erfolgte nach Bedarf. Hierbei konnte die jeweilige Narkosetiefe mittels Kontrolle des Muskeltonus eingeschätzt werden.

Nun wurde lateral der Trachea die A. carotis communis einer Seite von der lateralen Halsmuskulatur freipräpariert. Nach Abdrücken des Gefäßes proximal, sowie Eröffnen der Gefäßwand mittels einer Mikroschere, wurde ein Katheter (PE 50, Portex, England)

in das Gefäß eingebracht und fixiert (4-0 Permaseide, Ethicon, Deutschland). Dieser wurde luftleer mit dem arteriellen Druckmesser (Millar Tip-Catheter Pressure Transducer SPC 350, Millar instr. Inc., USA) verbunden. Danach wurde nach ähnlichem Procedere auch die V. jugularis katheterisiert und ein venöses Drucksystem (Statham P23, Gould Inc., USA) angeschlossen. Nun wurde der Carotiskatheter in den linken Ventrikel vorgeschoben, die Jugularissonde in den rechten Vorhof. Nach Überprüfung der Signale (Modulares Biosystem, ZAK, Deutschland) sowie der Nullinienkontrolle und Eichung (Graphtec Linearcorder Mark VII WR – Achtkanalschreiber, ZAK, Deutschland) erfolgte die vorübergehende Trennung vom Beatmungsgerät, so dass unter sehr flacher Narkose sowie spontaner Atmung die mittleren und phasischen Werte der ventrikulären bzw. atrialen Druck-Parameter aufgezeichnet werden konnten. Danach wurden die Katheter in die Gefäße zurückgezogen und die vaskulären Variablen registriert.

Anschließend wurde das Tier wieder in tiefere Narkose versetzt und mittels eines Hitze-Kauters (Erbotom Multiplex, Frank, Deutschland) eine Thorakotomie im Bereich des medianen Sternums durchgeführt. Danach wurde unter ständiger Kontrolle der Druckparameter der aufsteigende Ast der Aorta vorsichtig freipräpariert, mit einem Faden unterschlungen (2-0 Permaseide) und ein elektromagnetisches Flowmeter (Gould Blood Flow Transducer 2.5 mm, Gould-Statham Inc., USA) darauf plaziert, so dass eine kontinuierliche Messung der mittleren und phasisch-maximalen, aortalen Blutfluss-Geschwindigkeit möglich war. Nun wurden nach Funktionskontrolle und Eichung dieser Signalwandler-Messsonde alle 2 Minuten die Druck- und Flusswerte in der V. cava superior bzw. Aorta ascendens ca. 10 Minuten lang gemessen, bis sich die Variablen wieder annähernd zu den Ausgangswerten vor der Thorakotomie stabilisiert hatten (ca. 10% Abweichungstoleranz). Die Mittelwerte dieser Messungen bildeten schließlich die Basis-Werte nach Thorakotomie (CI, SVI, TPRI, Arbeitsvolumen, EF). Hierbei blieb bei Ableitung des COcm aus den Messwerten der mittleren Aorten-Durchblutung der koronare Anteil des Schlagvolumens – methodisch bedingt – unberücksichtigt (21).

Nun wurde – nach Registrierung der Kontroll-Druckwerte des linken Ventrikels – die Aortenokklusion zum Erhalt der Maximalwerte bei Druckbelastung durchgeführt. Hierbei wurde die Aorta ascendens mittels eines unterschlungenen Fadens für die Zeitdauer von ca. 6-8 Herzschlägen manuell obstruiert und somit – gleichfalls unter Vernachlässigung der koronaren Durchblutung – eine nahezu isovolumetrische Kontraktion provoziert (Häm 1). Zur Auswertung kamen nur Komplexe von unmittelbar und gleichartig erhöhten LVSP-Werten über mindestens 4-5 Schläge ohne initialen Zwischenschlag, sowie gleichmäßig ansteigenden LVEDP-Werten, so dass dieses Procedere im Normalfall mehrfach wiederholt werden mußte (DEVPmax).

Nach erfolgreicher Aufzeichnung eines maximalen Druckkomplexes wurde nach Rückkehr der hämodynamischen Ventrikelvariablen zu den Ausgangswerten die Kontroll-Druckwerte ein letztes Mal aufgezeichnet. Nun wurde das Procedere der ersten Volumenbelastung mit diesmal intraventrikulär plazierter Druck-Messsonde zur Bestimmung des linksventrikulären-enddiastolischen Druckes bzw. Volumens bei COmax wiederholt (LVEDP).

2.6. DRUCK –VOLUMEN- KURVE (PVC)

Für den Erhalt passiver, mechanophysiologischer Parameter (Druck-Volumen-Eigenschaften, Elastizität, Compliance) des linken Ventrikels wurden im Anschluss an die hämodynamischen Messungen zunächst zur postmortalen Gerinnungshemmung 5000 IE Heparin injiziert, dann das noch schlagende Herz mit ca. 1ml KCL-Lösung in der Diastole arretiert, sowie danach ein doppellumiger Katheter über die Aorta in den linken Ventrikel eingeführt. Das größere Lumen des Katheters wurde an den Perfusor angeschlossen, das kleinere Lumen mit dem arteriellen Druckmesser verbunden – zur gleichzeitigen Infusion von isotoner NaCl-Lösung und Registrierung der Druckwerte.
Nun wurde das gesamte Herz von seinem Perikardmantel befreit, die beiden Vorhöfe durch Ligatur in der atrio-ventrikulären Ebene vom linken Ventrikel isoliert, sowie der rechte Ventrikel inzidiert, um eine isolierte, alleinige Betrachtung der mechanischen

Eigenschaften des linken Ventrikels zu gewährleisten (22). Das gesamte Ventrikel-Katheter-Druckmesser-System wurde mehrfach mit der Perfusor-Lösung durchspült und letztendlich genauestens auf seine Luftleere sowie Abgeschlossenheit hin überprüft. Nun wurden innerhalb von 10 Minuten nach Herzstillstand, d. h. vor Einsetzen des Rigor mortis, reproduzierbare – also mindestens 2 identische – Druck-Volumen-Kurven in einem Druckbereich von 0-30 mmHg mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 13 µl/sec aufgezeichnet. Nach Registrierung derselbigen wurde abschließend mit 3.7%iger, gepufferter Formalinlösung bis zur 5 mmHg Grenze infundiert und der erzeugte Druck über eine Schließung von zwischengeschalteten 3-Wege-Hähnen über die Zeitdauer der Fixierung (als komplettes Herz-Lungen-Paket) konstant aufrechterhalten. Schließlich wurde das Herz-Lungen-Paket der Thoraxhöhle entnommen. Im gleichen Arbeitsschritt wurden wenige ml Blut mit einer Spritze entnommen, um durch Zentrifugation Plasma für noch folgende Untersuchungen zu gewinnen.

2.7. FIXIERUNG, PRÄPARATION, INFARKTGRÖSSENBESTIMMUNG

Nach mindestens 24 h Fixierung in 3.7%igen Formalin wurde das Herz-Lungen-Paket aus der Formalinlösung entnommen und pathologisch aufgearbeitet. Hierbei wurde das Herz zunächst von der Lunge getrennt, danach die Vorhöfe entlang der atrio-ventrikulären Ebene abpräpariert sowie nahe des Septumsbeginns der rechte vom linken Ventrikel getrennt. Nun wurde der intraventrikuläre Katheteranteil mittels einer Schublehre ausgemessen und danach entfernt. Danach wurden die Ventrikel von möglichen Fett- und Perikardresten gesäubert und die Parameter Apex-Basis-Länge, mittlerer Durchmesser und mittlere Circumferenz bestimmt. Schließlich wurden das in-vitro-Volumen des auf 5 mmHg fixierten linken Ventrikels mittels einer Analysenwaage (Fa. Sartorius, Deutschland) festgestellt.

Die Präparate wurden nun entwässert und in Paraffin eingebettet, sowie daraufhin jeder linke Ventrikel serienweise in ungefähr 10-14 Schnitte – mit einem Abstand der Schnitte von ca. 1 mm sowie einer Schichtdicke von 10 µm – von dem Apex bis zur

Basis mittels eines Mikrotoms zerlegt. Nach der Entparaffinierung durch Xylol und eine absteigende Alkoholreihe konnten die Schnitte mit Phosphorwolframsäure und Hämatoxylin nach Mallory gefärbt werden. In dieser Färbung stellen sich Myofibrillen bzw. Muskelzellen bläulich-lila dar, während Kollagenfasern bzw. narbiges Bindegewebe eher eine rötliche Farbtönung erhalten. Nach dem Fixieren in einer aufsteigenden Alkohol-Xylolreihe, dem Eindecken mit Entefan sowie abschließendem Einbetten zwischen Objektträger und Deckglas, waren die einzelnen Schnitte bereit zur Infarktgrößenbestimmung.

Die so behandelten Schnitte konnten nun mittels eines an einen Rechner gekoppelten Mikroskopes untersucht werden. Hiebei kam die Software Sigma Scan Pro 5.0 zum Einsatz. Durch dieses Verfahren war es möglich, gesundes Myokardgewebe von transmuraler Infarktnarbe zu differenzieren, sowie die relative Infarktlänge bzw. Infarktfläche jedes einzelnen Schnittes zu errechnen. Der letztendliche relative Anteil des transmuralen Myokardinfarktes an der Gesamtfläche bzw. am Gesamtvolumen der linken Ventrikelwand konnte schließlich aus der Mittelung der einzelnen Schnittergebnisse bestimmt werden. Kriterium für die Einteilung in die verschiedenen Gruppen der Infarkt-Größe war die relative Infarktfläche der gesamten linken Ventrikelwand (21).

2.8. BESTIMMUNG DER LETALITÄT

Die Sterblichkeit unter den infarzierten Tieren wurde in folgenden Mortalitätsgruppen registriert und differenziert:

1. Gruppe: Tiere, welche < 7 Tagen nach Infarzierung und vor Medikation starben.
2. Gruppe: Tiere, welche nach Koronarligatur und nach Medikation am 8. Tag starben.

2.9. EINTEILUNG DER INFARKTGRUPPEN

Einer differenzierten Auswertung der Ergebnisse diente die Einteilung der Tiere in drei Gruppen nach der Infarktgröße. Die Einteilung basiert auf der prozentualen Größe der Narbe des linken Ventrikels.

1. Kontrolltiere mit einer relativen Infarktgröße von 0-5 %.
2. Tiere mit kleinen Infarkten; Infarktgröße > 5 < 35 %.
3. Tiere mit großen Infarkten; Infarktgröße ≥ 35%.

2.10. EINHEITEN DER MESSWERTE UND BERECHNUNG DER ABGELEITETEN GRÖSSEN

Der linksventrikuläre systolische Blutdruck (LVSP), der linksventrikuläre enddiastolische Blutdruck (LVEDP), der rechte Vorhofdruck (RAP), der zentralvenöse Druck (VenP), der systolische, diastolische und mittlere aortale Blutdruck (SAP, DAP, MAP) wurden in mmHg, das Herzminutenvolumen (CO) und die maximale aortale Blutstromgeschwindigkeit (PEAKQ) in ml/min registriert.
Das Schlagvolumen (SV) wurde aus dem Herzminutenvolumen (CO) und der Herzfrequenz (HR) als CO/HR errechnet.
Die Berechnung des totalen peripheren Widerstandes (TPR) erfolgte nach der Formel (MAP-RAP/CO). Er hat die Einheit mmHg*min/ml.
Die Schlagarbeit (SW) wurde nach MAP-RAP*SV*0.0136 ermittelt, die Einheit ist gm/m. Die Minutenarbeit erhält man entsprechend durch die Multiplikation von SW*HR und kann sie in gm/m*min angeben (59).
Alle Volumenwerte wurden auf 1 kg Körpergewicht umgerechnet, dem Kürzel wird dann ein I für Index zugefügt.
Die linksventrikuläre aktive Druckentwicklung DEVP wurde durch LVSP-LVEDP berechnet. Die linksventrikulären Volumina während der Druck-Volumen-Kurve lassen sich nach folgender Formel bestimmen: t (sec)*0.013 (ml/sec). Zu diesem Ergebnis

muss dann noch das Volumen des eingeführten Katheters als [Katheterlänge (mm)*0.00285ml/mm] addiert werden.

Die Steifigkeitskonstanten für den linearen Kurvenabschnitt der Druck-Volumen-Kurve (PVC) wurden nach der Formel Druck=I+Vol*S bestimmt, wobei I dem Schnittpunkt der berechneten Geraden mit der Y-Achse entspricht und S für die Steigung der Geraden steht. Der Wert S, nach dem aufgelöst wurde, ist die Steifigkeitskonstante für diesen Abschnitt. Im exponentiellen Kurvenabschnitt (3-10 mm, 10-20 mm, 20-30 mm, 2.5-30mm) fand die Formel Druck=I*Exp(Vol*S) Verwendung; wiederum entspricht S der Steifigkeitskonstanten (21).

2.11. STATISTISCHE AUSWERTUNG

Alle Daten sind als arithmetisches Mittel ±T Standardfehler (SEM) angegeben. Multiple Vergleiche zwischen den verschiedenen Behandlungsgruppen wurden durch Zwei-Faktoren (Infarktgröße und Behandlungsgruppe) Faktorial ANOVA (SuperANOVA™, Abacus Concepts, Inc., Berkey, CA, USA) durchgeführt. Zum Vergleich der Mortalität wurde die Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse benutzt, und um Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen auf Signifikanz zu testen, wurde eine log-rank Statistik mit Hilfe des Cox-Mantel Tests durchgeführt. Bei allen Tests wurde ein Wahrscheinlichkeitswert $p<0.05$ für die Nullhypothese als signifikant gewertet.

3. ERGEBNISSE

Im Ergebnisteil wird bei jedem Parameter zuerst auf die Wirkung des Myokardinfarktes eingegangen, das heißt, es werden bei jeweils identischer Therapie Kontrolltiere ohne Infarkt sowie die Gruppen mit kleinen und großen Infarkten verglichen. Danach wird auf die Beantwortung der Frage der hochdosierten Cerivastatin-Therapie eingegangen; nun werden also innerhalb korrespondierender Infarktgruppen unbehandelte und behandelte Tiere gegenübergestellt. Im Folgenden werden die Tiere unter hochdosierter Cerivastatin-Therapie mit C abgekürzt, die Gruppe der Tiere unter hochdosierter Cerivastatin-Therapie, L-NAME- und Hydralazingabe mit CLH und Placebomedikation mit P.

3.1. ANZAHL DER TIERE, INFARKTGRUPPEN UND LETALITÄT

Insgesamt wurden 210 Tiere operiert. Das Alter bei Koronarligatur betrug 8-10 Wochen, die Behandlungsdauer lag bei 12 Wochen. So waren die Tiere bei Durchführung der hämodynamischen Messungen zwischen 20 und 22 Wochen alt. Wegen exzessiver Letalität bei C- und CLH-Tieren wurden nachträglich Tiere in diesen Gruppen infarziert, damit die Anzahl vergleichbar mit den P-Tieren wurde (Abb. 1).

29 Tiere starben vor der Randomisierung (13,8%). 181 Tiere konnten randomisiert werden:

Von 36 P-Tieren starben 2 Tiere, bevor eine Hämodynamik durchgeführt werden konnte; bei diesen beiden Tieren wurde histologisch ein großer MI festgestellt. Somit blieben zur vollständigen hämodynamischen Untersuchung 34 P-Tiere (Tabelle 1).

Von 55 C-Tieren starben 22 Tiere, bevor eine Hämodynamik durchgeführt werden konnte; unter diesen 22 Tieren befanden sich 5 Shamtiere, 7 Tiere mit kleinem MI und 10 Tiere mit großem MI. Somit blieben zur vollständigen hämodynamischen Untersuchung 33 C-Tiere (Tabelle 1).

Von 90 CLH-Tieren starben 58 Tiere, bevor eine Hämodynamik durchgeführt werden konnte; unter diesen 58 Tieren befanden sich 1 Shamtier, 7 Tiere mit kleinem MI und 17 Tiere mit großem MI. Bei 33 Tieren konnte die Infarktgröße nicht ermittelt werden. Somit blieben zur vollständigen hämodynamischen Untersuchung 32 CLH-Tiere (Tabelle 1).

Folglich konnte von 99 Tieren eine komplette Hämodynamik gewonnen werden: 34 P-Tiere, 33 C-Tiere und 32 CLH-Tiere.

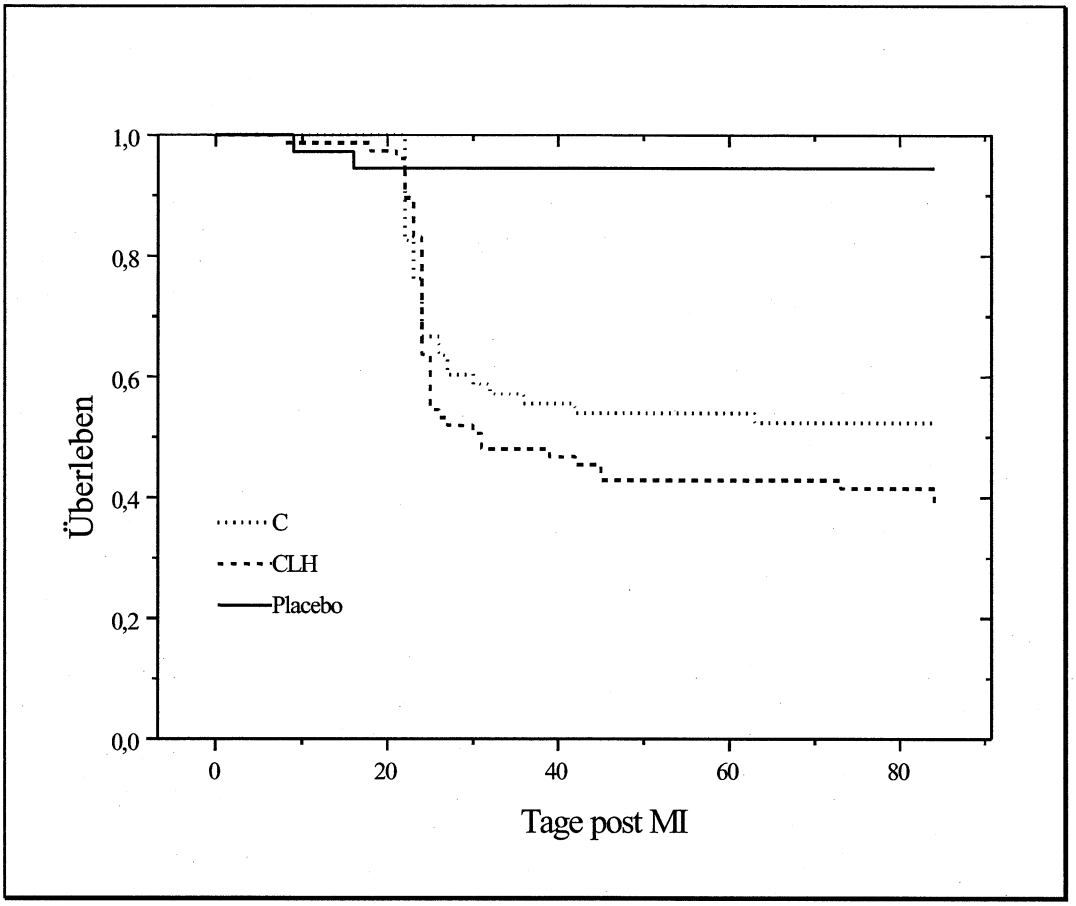
Die 34 P-Tiere teilen sich auf in 7 Sham-Tiere, 8 Tiere mit kleinem MI und 19 Tiere mit großem MI. Die 33 C-Tiere setzen sich zusammen aus 12 Sham-Tieren, 12 Tieren mit kleinem MI und 9 Tieren mit großem MI. Schließlich fanden sich unter den 32 CLH-Tieren 8 Sham-Tiere, 12 Tiere mit kleinem MI und 12 Tiere mit großem MI (Tabelle 1). Dadurch ergab sich eine ausreichend homogene Verteilung der Versuchstiere in die Infarkt- und Behandlungsgruppen (Tabelle 1).

Tabelle 1: Infarktgröße in unbehandelten und behandelten Ratten

		Infarkt	
	Sham	**Klein (<35%)**	**Groß (≥35%)**
Placebo			
MI (% of LV)	0	22±3	42±2
N	7	8	19
C			
MI (% of LV)	0	23±3	38±1
N	12	12	9
CLH			
MI (% of LV)	0	23±3	40±1
N	8	12	12

Erläuterungen: Tabelle 1 zeigt die durchschnittlichen Myokardinfarktgrößen in den verschiedenen Gruppen. Die Messwerte sind als Mittelwert ± Standardfehler angegeben. Sham, Tiere ohne Infarkt; MI, Myokardinfarkt; MI (%), Infarktfläche in %; C, Cerivastatinbehandlung; CLH, Behandlung mit Cerivastatin+L-NAME+Hydralazin; n, Zahl der Tiere pro Gruppe.

Abbildung 1



Erläuterung: Abbildung 1 zeigt den zeitlichen Verlauf der Letalität der Tiere in den Gruppen. Die Messwerte sind als Mittelwert ± Standardfehler angegeben. P, Behandlung mit Placebo; C, Cerivastatinbehandlung; CLH, Behandlung mit Cerivastatin+L-NAME+Hydralazin.

3.2. Körpergewicht, Herzgewicht und morphologische Messungen

Innerhalb der Behandlungsgruppen sind bei verschiedenen MI-Größen die Körpergewichte ähnlich (Tabelle 2). Das Körpergewicht der Sham-Tiere wurde bei C- und CLH-Behandlung im Vergleich zu P-behandelten Sham-Tieren erheblich reduziert. In der Gruppe der kleinen Infarkte kann man bei den CLH-Tieren eine signifikante Reduktion des Körpergewichtes im Vergleich zu den P-Tieren beobachten. Das Körpergewicht der mit C und CLH behandelten Tiere mit großen Infarkten ist gegenüber den P-Tieren der gleichen Infarktgruppe signifikant niedriger.

Der Gewichtsindex des linken Ventrikels zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Infarktgruppen der Placebo-Tiere. Das Verhältnis linker Ventrikel zu Körpergewicht der C- und CLH-Tiere weist deutlich höhere Werte gegenüber den unbehandelten Ratten der jeweiligen Infarktgruppe auf.

Die Gewichtsindizes der rechten Ventrikel der Tiere mit großen Infarkten sind in allen drei Gruppen (Placebo, C, CLH) gegenüber den Ratten ohne Infarkt erhöht. So weisen auch die CLH-Tiere mit kleinen Infarkten im Vergleich zu den Sham-Tieren der gleichen Behandlungsgruppe erheblich vergrößerte Gewichtsindizes auf.

Das Lungengewicht in Bezug auf das Körpergewicht als Maß für die Schwere der Herzinsuffizienz liegt ebenfalls in allen drei Behandlungsgruppen mit großen Infarkten im Vergleich zu den jeweiligen Sham-Tieren signifikant erhöht vor. Auch fallen CLH-Tiere mit großen Infarkten gegenüber den Tieren der gleichen Infarktgruppe mit erheblich erhöhtem Lungenindex auf.

Tabelle 2: Körpergewichte und Herzgewichte

	Sham	Infarkt	
		Klein (<35%)	Groß (≥35%)
KG(g)			
Placebo	304±13	288±8	302±5
C	262±5†	273±5	247±8†
CLH	251±14†	244±4†‡	247±6†
LV/KG (mg/g)			
Placebo	2.49±0.14	2.55±0.05	2.50±0.09
C	3.19±0.13†	3.02±0.09†	3.00±0.15†
CLH	3.11±0.24†	3.45±0.11†	3.31±0.10†
RV/KG (mg/g)			
Placebo	0.54±0.03	0.73±0.06	1.04±0.09*
C	0.67±0.05	0.78±0.08	0.96±0.09*
CLH	0.50±0.01	0.86±0.12*	1.16±0.09*
Lunge/KG (mg/g)			
Placebo	4.27±0.35	5.80±0.62	8.24±0.77*
C	5.26±0.47	6.37±0.79	8.00±0.82*
CLH	5.56±0.46	7.28±1.07	11.66±1.11*†‡

Erläuterungen: Tabelle 2 enthält das Körpergewicht und die relativen Herzgewichte der Tiere. Die Messwerte sind als Mittelwert ± Standardfehler angegeben. Sham, Tiere ohne Infarkt; C, Cerivastatinbehandlung; CLH, Behandlung mit Cerivastatin+L-NAME+Hydralazin; KG, Körpergewicht; LV, linker Ventrikel; RV, rechter Ventrikel; Lunge, Lungengewicht; *, $P<0.05$ gegen Tiere ohne Infarkt mit gleicher Behandlung; †, $P<0.05$ gegen Placebogruppe mit entsprechender Infarktgröße; ‡, $P<0.05$ gegen C-Gruppe mit entsprechender Infarktgröße.

Bezüglich der morphologischen Messungen lassen sich folgende Veränderungen erkennen (Tabelle 3). Der linksventrikuläre Basis-Apex Abstand der P- und der CLH-Tiere mit großen Infarkten ist im Vergleich zu den Sham-Tieren deutlich erhöht. Die mit Cerivastatin behandelten Tiere mit kleinen Infarkten weisen ebenfalls erhöhte Apex-Basis Abstände im Vergleich zu den P-Tieren derselben Infarktgruppe auf. CLH-Tiere mit großen Infarkten haben im Vergleich zu den C-Tieren mit großen Infarkten

vergrößerte Basis-Apex Abstände. Analog verhält es sich mit linksventrikulären Durchmessern. Mit progredienter Infarktgröße vergrössert sich unter Behandlung mit C und CLH der linksventrikuläre Durchmesser.

Eine entsprechende Vergrößerung der medianen Zirkumferenz finden wir bei den C- und CLH-Tieren mit kleinem und großem Myokardinfarkt und bei Placebo-Tieren mit großem Infarkt. Auch ist die mediane Zirkumferenz von C- und CLH-Tieren mit kleinem und großem Infarkt gegenüber den Placebotieren signifikant vergrößert.

Die Septumdicke zeigt bei allen Behandlungsgruppen unabhängig von der Infarktgröße keine signifikanten Veränderungen.

Das Hohlvolumen des linken Ventrikels zeigt folgende Veränderungen, die Rückschlüsse auf den Vorgang des Remodelings zulassen: So hat das Volumen des linken Ventrikels bei den Placebotieren mit kleinen Infarkten im Vergleich zu den Sham-Tieren um den Faktor 1.7 und bei den Placebotieren mit großen Infarkten um den Faktor 2.4 zugenommen. Auch hat sich das Volumen der mit Cerivastatin behandelten Tiere mit kleinen Infarkten im Vergleich zu den Sham-Tieren vergrößert, das der C-Tiere mit großem MI sogar mehr als verdoppelt. Auch zwischen den Behandlungsgruppen ergeben sich signifikante Unterschiede. CLH-Shamtiere und CLH-Tiere mit kleinem Infarkt zeichnen sich im Vergleich zu den unbehandelten Ratten vergleichbarer Infarktgröße durch deutlich erhöhte Volumina aus. Man sieht diese Volumenvergrößerung ebenso bei den C-Tieren mit kleinem und großem Infarkt.

Schließlich ist noch auf das Gesamtvolumen der linken Ventrikel (die Wanddicke miteinrechnend) einzugehen. Hierbei kann man im Vergleich zu den Sham-Tieren eine erhebliche Vergrößerung des Gesamtvolumens bei allen drei Behandlungsgruppen mit großem Infarkt feststellen, ebenso bei P- und C-Tieren mit kleinem Infarkt. Die CLH-Shamtiere zeigen im Vergleich zu den P-Shamtieren ein beträchtlich erhöhtes Volumen. Aber CLH-Tiere mit großen Infarkten haben im Vergleich zu C-Tieren mit vergleichbarer Infarktgröße ein deutlich verringertes Gesamtvolumen.

Tabelle 3: Morphologische Messungen

	Sham	Infarkt	
		Klein (<35%)	Groß (≥35%)
AB (mm)			
Placebo	15.8±0.5	16.2±0.4	18.2±0.3*
C	17.0±0.3	17.4±0.6†	17.1±0.5
CLH	16.6±0.4	17.3±0.4	19.2±0.5*‡
MC (mm)			
Placebo	35.4±0.6	38.1±1.4	40.9±0.7*
C	40.5±0.8†	43.2±1.0*†	45.2±1.6*†
CLH	39.6±0.7†	43.9±1.2*†	44.8±0.7*†
LVD (mm)			
Placebo	3.6±0.4	4.9±0.6	6.5±0.6*
C	5.7±0.2†	7.2±0.5*†	7.6±0.3*
CLH	6.8±0.4†	7.1±0.3†	7.1±0.3
Septum (mm)			
Placebo	1.5±0.1	1.7±0.2	1.5±0.1
C	1.6±0.1	1.4±0.2	1.3±0.2
CLH	1.2±0.1	1.4±0.1	1.3±0.1
LV cavity area (mm^2)			
Placebo	16.1±2.3	27.8±4.6*	38.6±3.2*
C	23.1±1.9	38.0±3.9*†	48.1±2.6*†
CLH	33.2±3.5†	37.2±3.2†	41.6±2.8
LV total area (mm^2)			
Placebo	47.9±3.6	58.8±3.7*	70.6±3.8*
C	57.8±2.5	67.3±4.7*	77.0±3.1*
CLH	62.4±2.2†	67.6±2.5	66.1±1.7*‡

Erläuterungen: Tabelle 3 enthält wichtige Parameter der linksventrikulären Morphologie. Die Messwerte sind als Mittelwert ± Standardfehler angegeben. Sham, Tiere ohne Infarkt; C, Cerivastatinbehandlung; CLH, Behandlung mit Cerivastatin+L-NAME+Hydralazin; AB, Apex-Basis Abstand; MC, mediane Zirkumferenz; LVD, linksventrikulärer Durchmesser; Septum, Septumsdicke; LV cavity area, linksventrikuläres Hohlvolumen; LV total area, linksventrikuläres Gesamtvolumen; *, $P<0.05$ gegen Tiere ohne Infarkt mit gleicher Behandlung; †, $P<0.05$ gegen Placebogruppe mit entsprechender Infarktgröße; ‡, $P<0.05$ gegen C-Gruppe mit entsprechender Infarktgröße.

3.3 HÄMODYNAMISCHE MESSUNGEN

3.3.1 BASIS-PARAMETER VOR DER THORAKOTOMIE

Der linksventrikuläre systolische Druck (Tabelle 4) ist nach großen Infarkten in allen drei Therapiegruppen im Vergleich zu den Tieren ohne Infarkt signifikant erniedrigt. Die Placebotiere mit kleinem Infarkt zeigen ebenso niedrigere Werte im Vergleich zu den entsprechenden Sham-Tieren. Signifikante Unterschiede des linksventrikulären systolischen Druckes sehen wir auch bei den CLH-Tieren nach kleinen Infarkten: Hier hat die CLH-Behandlung mit sowohl im Vergleich zu den C-Tieren als auch zu den Placebotieren derselben Infarktgruppe eine signifikante Steigerung des linksventrikulären systolischen Druckes ergeben.

Signifikante Änderungen des linksventrikulären enddiastolischen Druckes innerhalb der Infarktgruppen (sham, klein und groß) sind nicht abzulesen. Aber nach großen Infarkten ist es sowohl nach Placebo- als auch nach C- und CLH-Behandlung zu einer hochsignifikanten Erhöhung des linksventrikulären enddiastolischen Druckes gekommen.

Der rechte Vorhofdruck zeigt nach kleinen und großen Infarkten in der C-Gruppe eine markante Erhöhung im Vergleich zu den Tieren ohne Infarkt. Ebenso hat die C- und CLH-Behandlung den rechten Vorhofdruck nach kleinen Infarkten stark gesteigert.

Eine Beziehung der Herzfrequenz zur Infarktgröße ist nicht erkennbar. Aber bei den Tieren ohne Infarkt führte sowohl die Cerivastatingabe, als auch die CLH-Gabe zu einer markanten Senkung der Herzfrequenz. Diesen signifikanten Unterschied zeigen auch die CLH-Tiere nach großen Infarkten im Vergleich zu den unbehandelten Tieren derselben Infarktgröße.

Im Vergleich zu den Sham-Tieren sinkt die Geschwindigkeit der linksventrikulären Druckentwicklung unter hochdosierter C- und CLH-Behandlung bei großen Infarkten

deutlich ab. Ebenso ist die linksventrikuläre Druckentwicklung bei den C- und CLH-Tieren mit großen Infarkten gegenüber den unbehandelten Tieren signifikant reduziert. Bei den Tieren mit kleinen Infarkten erreicht diese Tendenz nicht das Signifikanzniveau.

Tabelle 4: Hämodynamische Messungen vor der Thorakotomie

		Infarkt	
	Sham	**Klein (<35%)**	**Groß (≥35%)**
LVSP (mmHg)			
Placebo	148±3	124±6*	130±3*
C	138±4	131±4	119±9*
CLH	160±8	152±5†‡	130±9*
dP/dtmax (mmHg/sx10^3)			
Placebo	8.7±1.5	6.6±0.7	7.0±0.5
C	6.9±0.5	5.9±0.4	4.8±0.7*†
CLH	7.0±1.1	5.6±0.5	4.3±0.5*†
LVEDP (mmHg)			
Placebo	8.3±2.3	11.1±3.0	28.7±3.1*
C	12.0±2.1	19.4±4.6	27.6±4.1*
CLH	12.4±1.0	22.0±4.4	29.3±3.9*
RAP (mmHg)			
Placebo	1.0±0.6	1.2±0.3	2.5±0.4
C	1.2±0.6	3.1±0.5*†	3.8±1.6*
CLH	1.9±0.6	2.7±0.4†	4.2±0.9
HR (min-1)			
Placebo	370±13	339±14	348±12
C	325±8†	325±8	330±11
CLH	305±12†	317±12	309±11†

Erläuterungen: Tabelle 4 zeigt die Ergebnisse der hämodynamischen Messungen vor der Thorakotomie. Die Messwerte sind als Mittelwert ± Standardfehler angegeben. Sham, Tiere ohne Infarkt; C, Cerivastatinbehandlung; CLH, Behandlung mit Cerivastatin+L-NAME+Hydralazin;LVSP, linksventrikulärer systolischer Druck; dp/dtmax, Geschwindigkeit der linksventrikulären Anspannung; LVEDP, linksventrikulärer enddiastolischer Druck; RAP, rechter Vorhofdruck; HR, Herzfrequenz; *, $P<0.05$ gegen Tiere ohne Infarkt mit gleicher Behandlung; †, $P<0.05$ gegen Placebogruppe mit entsprechender Infarktgröße; ‡, $P<0.05$ gegen C-Gruppe mit entsprechender Infarktgröße.

3.3.2 BASIS-PARAMETER NACH DER THORAKOTOMIE

Der Herzminutenvolumenindex (Tabelle 5) verringert sich bei Placebotieren mit großen Infarkten statistisch signifikant gegenüber der Kontrolle ohne Infarkt. Bei den C- und CLH-Tieren zeigt sich ebenfalls diese Tendenz, erreicht aber nicht das Signifikanzniveau. In der Gruppe der kleinen Infarkte fällt auf, dass die CLH-Tiere im Vergleich zu den nur mit Cerivastatin behandelten Tieren eine drastische Reduktion des Herzminutenvolumenindexes um 42% aufzeigen.

Der Schlagvolumenindex nimmt zwar mit steigender Infarktgröße ab, dies erreicht aber nicht das statistische Signifikanzniveau. Allerdings verursacht die CLH-Kombinationsgabe im Vergleich zu den C-Tieren kleiner Infarktgröße eine signifikante Reduktion des Schlagvolumenindexes um 36%.

Der Index des totalen peripheren Widerstandes zeigt mit wachsender Infarktgröße die Tendenz, seinen Durchschnittswert zu erhöhen; dieser Zuwachs ist aber nicht statistisch signifikant. Auch hier zeigt die CLH-Behandlung bei Tieren mit kleinen Infarkten im Vergleich zu den nur mit Cerivastatin behandelten Tieren vergleichbarer Infarktgröße eine signifikante Erhöhung des totalen peripheren Widerstandes.

Tabelle 5: Basis-Herzleistung

	Sham	Infarkt	
		Klein (<35%)	Groß (≥35%)
CI (ml/min/kg)			
Placebo	273±57	214±23	174±11*
C	259±34	250±22	192±37
CLH	201±21	145±11‡	164±22
SVI (ml/kg)			
Placebo	0.79±0.20	0.65±0.09	0.53±0.04
C	0.83±0.11	0.77±0.06	0.62±0.10
CLH	0.59±0.06	0.49±0.05‡	0.54±0.07
TPRI (mmHg/ml/min/kg)			
Placebo	0.39±0.07	0.45±0.07	0.52±0.04
C	0.38±0.05	0.37±0.04	0.59±0.12
CLH	0.55±0.10	0.67±0.08‡	0.63±0.11

Erläuterungen: Tabelle 5 zeigt Ergebnisse der basalen hämodynamischen Messungen. Die Messwerte sind als Mittelwert ± Standardfehler angegeben. Sham, Tiere ohne Infarkt; C, Cerivastatinbehandlung; CLH, Behandlung mit Cerivastatin+L-NAME+Hydralazin; CI, Herzindex; SVI, Schlagvolumenindex; TPRI, total peripherer Widerstandsindex; *, $P<0.05$ gegen Tiere ohne Infarkt mit gleicher Behandlung; †, $P<0.05$ gegen Placebogruppe mit entsprechender Infarktgröße; ‡, $P<0.05$ gegen C-Gruppe mit entsprechender Infarktgröße.

Nun ist auf die errechneten Parameter Arbeitsvolumen, Verhältnis Volumen-linksventrikuläres Gewicht und Ejektionsfraktion einzugehen (Tabelle 6).

Das Arbeitsvolumen aller Tiere mit großen Infarkten und der CLH-Tiere mit kleinen Infarkten steigt deutlich an im Vergleich zu den entsprechenden Tieren ohne Infarkt. Auch zeigen sich die Arbeitsvolumina der mit Cerivastatin behandelten Tiere jeglicher Infarktgröße gegenüber den unbehandelten Tieren als signifikant erhöht. Ebenso wird deutlich, dass bei den mit CLH behandelten Tieren mit kleinen und großen Infarkten im Vergleich zu den Placebotieren erhöhte Arbeitsvolumina vorherrschen.

Der Quotient aus Volumen und dem Gewicht des linken Ventrikels steigt in allen drei Behandlungsgruppen mit wachsender Infarktgröße signifikant an. Innerhalb der

Infarktgruppen kommt es durch die verschiedenen Therapien zu keinen signifikanten Veränderungen.

Die Ejektionsfraktion sinkt bei Tieren unter Placebo- und Cerivastatintherapie mit steigender Infarktgröße kontinuierlich ab, so dass die Werte bei den Tieren mit großen Infarkten signifikant kleiner sind als bei Sham-Tieren. Vergleicht man die Ejektionsfraktion zwischen den Behandlungsgruppen, so erkennt man eine hochsignifikant reduzierte Ejektionsfraktion bei den CLH-Tieren mit kleinen Infarkten im Vergleich zu den unbehandelten Tieren vergleichbarer Infarktgröße.

Tabelle 6: Arbeitsvolumen, Verhältnis Volumen-linksventrikuläres Gewicht, Ejektionsfraktion (EF)

		Infarkt	
	Sham	**Klein (<35%)**	**Groß (≥35%)**
Volumen (ml/kg)			
Placebo	0.99±0.10	1.38±0.22	2.45±0.18*
C	1.71±0.18†	1.99±0.24†	3.00±0.16*†
CLH	1.71±0.25	2.53±0.16*†	2.98±0.23*†
Volumen/LV (ml/g)			
Placebo	0.41±0.04	0.54±0.08	0.99±0.07*
C	0.54±0.06	0.69±0.09	1.01±0.06*
CLH	0.54±0.05	0.74±0.07	0.91±0.08*
EF (%)			
Placebo	62±12	50±9	23±2*
C	56±11	47±8	21±4*
CLH	36±3	18±1†	21±4

Erläuterungen: Tabelle 6 enthält errechnete Parameter der hämodynamischen Messungen. Die Messwerte sind als Mittelwert ± Standardfehler angegeben. Sham, Tiere ohne Infarkt; C, Cerivastatinbehandlung; CLH, Behandlung mit Cerivastatin+L-NAME+Hydralazin;Volumen, Arbeitsvolumen; Volumen/LV, Verhältnis Volumen-linksventrikuläres Gewicht; EF, Ejektionsfraktion; *, $P<0.05$ gegen Tiere ohne Infarkt mit gleicher Behandlung; †, $P<0.05$ gegen Placebogruppe mit entsprechender Infarktgröße; ‡, $P<0.05$ gegen C-Gruppe mit entsprechender Infarktgröße.

3.3.3 PASSIVE DRUCK-VOLUMEN-BEZIEHUNG

Das Volumen bei 0 mmHg nimmt in allen Behandlungsgruppen korrelierend mit Infarktgröße zu, erreicht aber nur bei den CLH-Tieren mit großen Infarkten statistisches Signifikanzniveau. Innerhalb der Infarktgruppen liegen keine signifikanten Änderungen vor (Tabelle 7).

Tabelle 7: Passive Druck-Volumen-Beziehung

		Infarkt	
	Sham	**Klein (<35%)**	**Groß (≥35%)**
Volumen bei 0 mmHg (ml/kg)			
Placebo	0.402±0.079	0.460±0.122	0.513±0.089
C	0.458±0.099	0.402±0.105	0.693±0.113
CLH	0.343±0.096	0.630±0.100	0.730±0.135*
Volumen bei 2.5 mmHg (ml/kg)			
Placebo	0.725±0.122	0.794±0.132	1.074±0.096*
C	0.975±0.087	1.118±0.123†	1.419±0.091*†
CLH	0.884±0.164	1.314±0.059*†	1.620±0.128*†
Volumen bei 5 mmHg (ml/kg)			
Placebo	0.940±0.154	1.088±0.132	1.529±0.124*
C	1.315±0.110	1.521±0.141†	1.886±0.089*†
CLH	1.275±0.248	1.751±0.059*†	2.072±0.131*†
Volumen bei 10 mmHg (ml/kg)			
Placebo	1.162±0.168	1.421±0.137	1.952±0.122*
C	1.676±0.113†	1.918±0.145†	2.413±0.077*†
CLH	1.651±0.270†	2.170±0.067*†	2.503±0.129*†
Volumen bei 15 mmHg (ml/kg)			
Placebo	1.290±0.166	1.610±0.142	2.172±0.122*
C	1.869±0.118†	2.138±0.145*†	2.693±0.085*†
CLH	1.856±0.272†	2.399±0.074*†	2.727±0.130*†
Volumen bei 20 mmHg (ml/kg)			
Placebo	1.379±0.162	1.736±0.145	2.311±0.121*
C	1.993±0.121†	2.286±0.146†	2.891±0.097*†
CLH	1.995±0.274†	2.550±0.079*†	2.878±0.134*†
Volumen bei 30 mmHg (ml/kg)			
Placebo	1.514±0.149	1.915±0.149	2.496±0.121*
C	2.155±0.122†	2.470±0.148†	3.161±0.124*†
CLH	2.270±0.289†	2.741±0.085*†	3.090±0.139*†

Erläuterungen: Tabelle 7 zeigt die linksventrikulären Füllungsvolumina bei den einzelnen Druckabschnitten der Druck-Volumen-Kurve. Die Messwerte sind als Mittelwert ± Standardfehler angegeben. Sham, Tiere ohne Infarkt; C, Cerivastatinbehandlung; CLH, Behandlung mit Cerivastatin+L-NAME+Hydralazin; Volumen bezogen auf ein kg Körpergewicht unter Druckbelastung von 0-30 mmHg; *, $P<0.05$ gegen Tiere ohne Infarkt mit gleicher Behandlung; †, $P<0.05$ gegen Placebogruppe mit entsprechender Infarktgröße; ‡, $P<0.05$ gegen C-Gruppe mit entsprechender Infarktgröße.

Das Volumen der linken Ventrikel bei 2.5 mmHg ist sowohl bei Tieren aller Behandlungsgruppen mit großen Infarkten, als auch bei CLH-Tieren mit kleinen Infarkten gegenüber den jeweiligen Sham-Tieren signifikant erhöht. Im Vergleich zu den unbehandelten Tieren mit kleinen und großen Myokardinfarkten zeigen die C- und CLH-Tiere vergleichbarer Infarktgröße einen Zuwachs an Volumen, der Signifikanzniveau erreicht. Diese gerade beschriebenen signifikanten Tendenzen liegen auch noch bei einer Druckbelastung von 5 mmHg vor.

Das Volumen der P-, C- und CLH-Tiere bei 10 mmHg mit großen Infarkten sowie der CLH-Tiere mit kleinen Infarkten ist gegenüber den entsprechenden Sham-Tieren vergrößert. Vergleicht man die Behandlungsgruppen miteinander, sieht man bei den C- und CLH-Tieren jeglicher Infarktgröße hochsignifikante Volumenzuwächse im Vergleich zu den P-Tieren. Diese gerade angesprochenen Volumenzunahmen setzen sich unter Cerivastatingabe und CLH-Kombinationsgabe bei steigenden Drücken fort (s.u.).

Bei einem Druck von 15 mmHg sind nicht nur die Volumina der Tiere mit großen Infarkten aller Therapiegruppen signifikant größer im Vergleich zu den Volumina der Tiere ohne Infarkt vor, sondern auch die Volumina der C-und CLH-Tiere mit kleinen Infarkten. Wiederum kann man bei diesem Druck von 15 mmHg die deutliche Volumenzunahme bei C- und CLH-Tieren gegenüber den unbehandelten Tieren beobachten.

Die Volumenänderungen bei 20 und 30 mmHg bestätigen die fortlaufende Tendenz. Mit wachsender Infarktgröße steigen die Füllungsvermögen der linken Ventrikel bei Tieren aller Behandlungsgruppen mit großem Infarkt signifikant an, aber bei Tieren mit kleinem Infarkt nur noch die Volumina der CLH-Gruppe. Auch zeigen alle C- und CLH-Tiere gegenüber den Placebotieren mit entsprechender Infarktgröße einen deutlichen Volumenzuwachs des linken Ventrikels.

3.3.4 AORTENOKKLUSION

Die maximale isovolumetrische linksventrikuläre Druckentwicklung bei Aortenokklusion (Tabelle 8) wird mit zunehmender Infarktgröße immer geringer. Signifikant wird die Abnahme der Druckentwicklung bei den Tieren mit großen Infarkten unter Placebo- und CLH-Therapie verglichen mit den jeweiligen Tieren ohne Infarkt. Vergleichen wir C-Tiere und P-Tiere, so sehen wir bei steigender Infarktgröße eine deutliche Reduzierung der maximalen Druckentwicklung. Sowohl die CLH-Tiere ohne Infarkt als auch die CLH-Tiere mit kleinem Infarkt weisen eine signifikante Abnahme der maximalen Druckentwicklung im Vergleich zu den jeweiligen unbehandelten Ratten auf.

Tabelle 8: Maximale Herzleistung

	Sham	Infarkt	
		Klein (<35%)	Groß (≥35%)
DEVPmax (mmHg)			
Placebo	213±3	194±15	146±6*
C	133±10†	142±11†	110±10†
CLH	169±11†	143±9†	130±9*

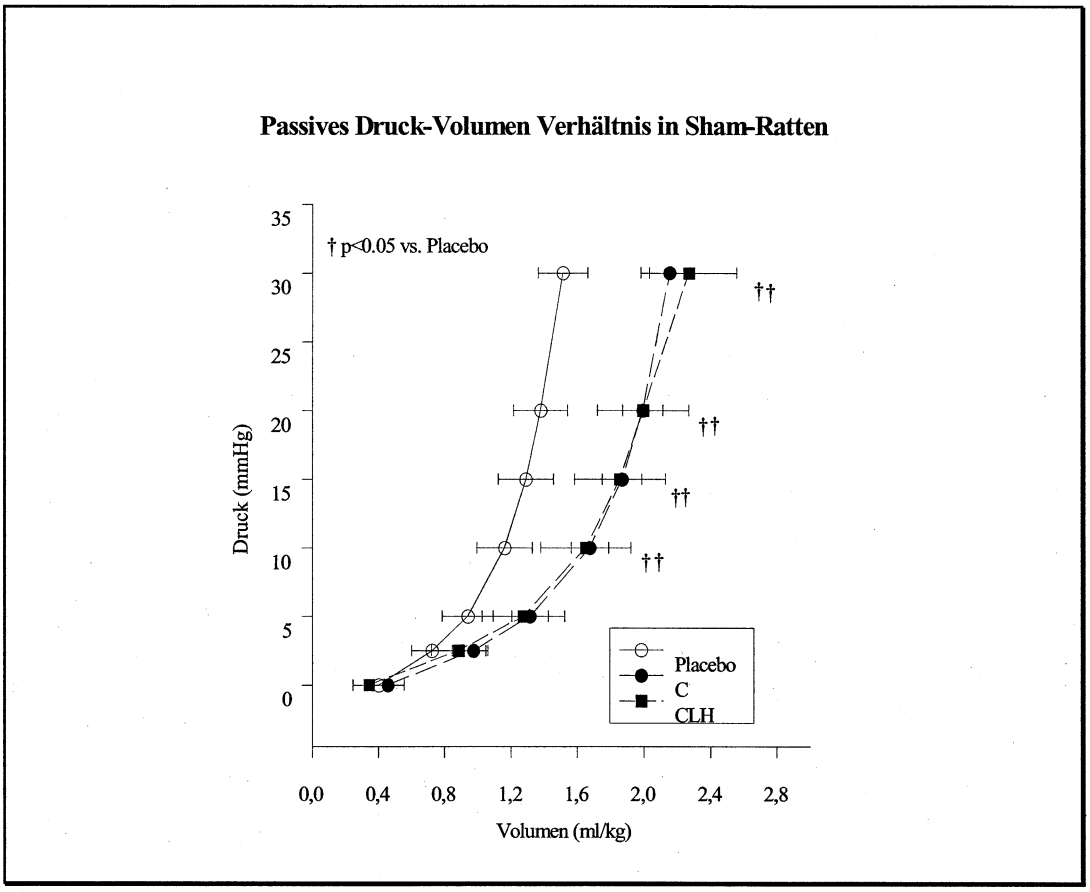
Erläuterungen: Tabelle 8 enthält die Ergebnisse der Aortenokklusion. Die Messwerte sind als Mittelwert ± Standardfehler angegeben. Sham, Tiere ohne Infarkt; C, Cerivastatinbehandlung; CLH, Behandlung mit Cerivastatin+L-NAME+Hydralazin;DEVPmax, unter Aortenokklusion entwickelter Druck; *, $P<0.05$ gegen Tiere ohne Infarkt mit gleicher Behandlung; †, $P<0.05$ gegen Placebogruppe mit entsprechender Infarktgröße.

3.4 DRUCK-VOLUMEN-KURVE

Die Druck-Volumen-Kurven zeigen einen deutlichen Einfluss der Medikation und sind nach rechts verschoben. Dies gilt sowohl für die Sham-Tiere als auch für die Tiere mit kleinen und großen Infarkten.

So zeigt die Druck-Volumen-Kurve in Sham-Ratten (Abb. 2) — verglichen mit Placebotieren — eine deutliche Rechtsverschiebung der Kurve für die Tiere unter C- und CLH-Therapie. Die Rechtsverschiebung erreicht statistisches Signifikanzniveau ab 10 mmHg.

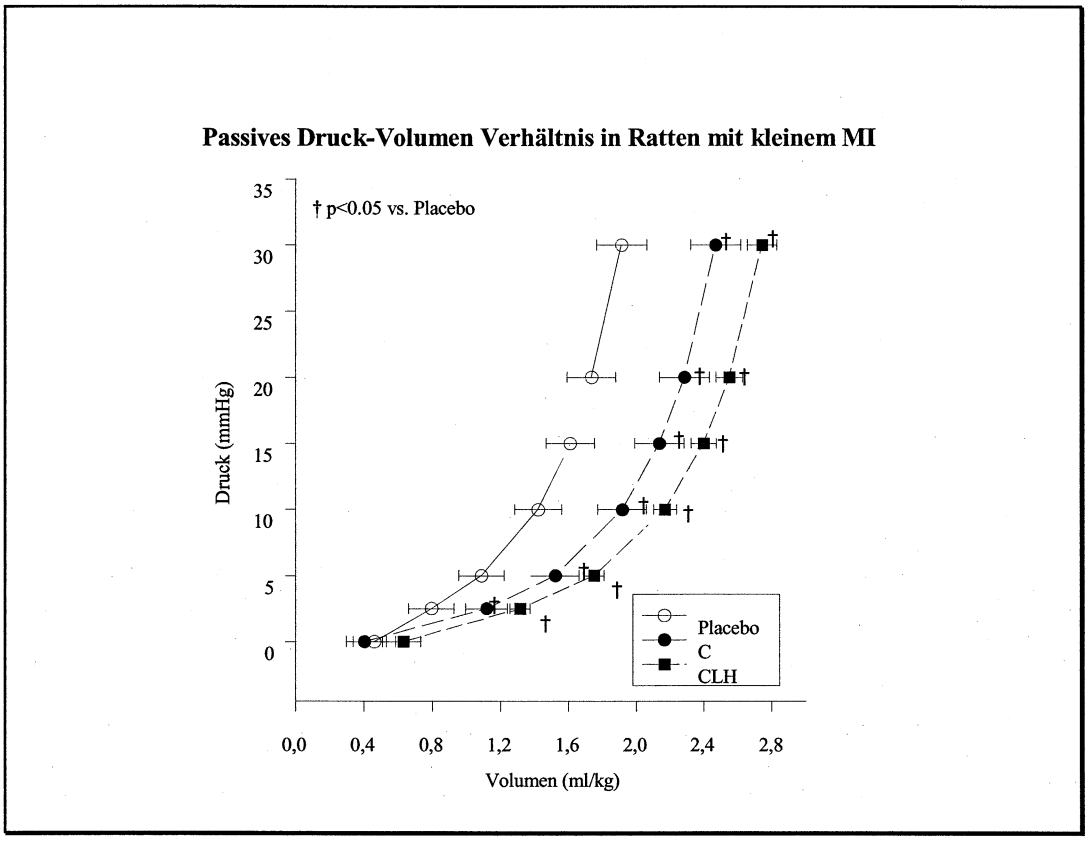
Abbildung 2



Erläuterung: Abbildung 2 zeigt die Druck-Volumen-Kurven der Tiere ohne Infarkt. Die Messwerte sind als Mittelwert ± Standardfehler angegeben. Sham, Tiere ohne Infarkt; Placebo, unbehandelte Tiere; C, Cerivastatinbehandlung; CLH, Behandlung mit Cerivastatin+L-NAME+Hydralazin; †, P<0.05 gegen Placebogruppe mit entsprechender Infarktgröße.

Ebenso erreicht die Rechtsverschiebung der Druck-Volumen-Kurve in C- und CLH-Tieren mit kleinen Infarkten (Abbildung 3) im Vergleich zu den unbehandelten Tieren vergleichbarer Infarktgröße schon ab 2.5 mmHg Signifikanzniveau.

Abbildung 3

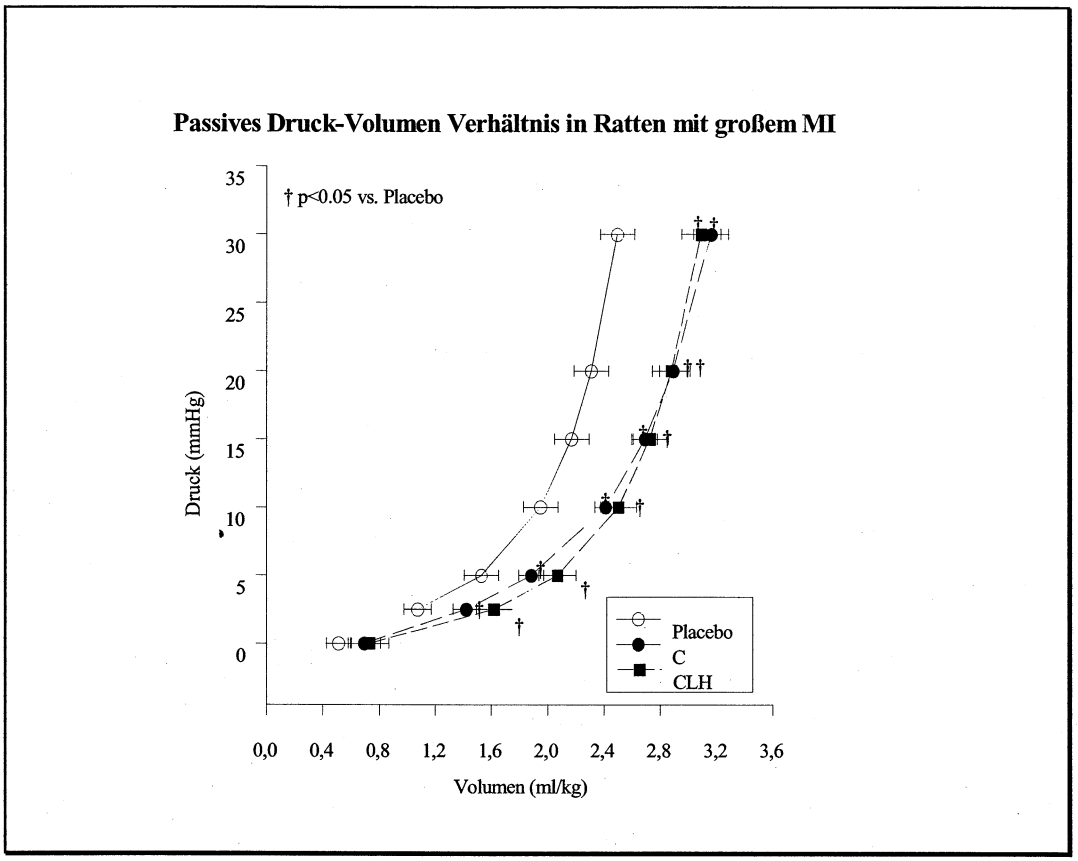


Erläuterung: Abbildung 3 zeigt die Druck-Volumen-Kurven der Tiere mit kleinem Infarkt. Die Messwerte sind als Mittelwert ± Standardfehler angegeben. MI, Myokardinfarkt; Placebo, unbehandelte Tiere; C, Cerivastatinbehandlung; CLH, Behandlung mit Cerivastatin+L-NAME+Hydralazin; †, P<0.05 gegen Placebogruppe mit entsprechender Infarktgröße.

Die Druck-Volumen-Kurve in Ratten mit großen Infarkten (Abbildung 4) zeigt ebenfalls schon ab 2.5 mmHg eine signifikante Rechtsverschiebung für C- und CLH-Tiere im Vergleich zu den jeweiligen Placebotieren.

Im Vergleich zwischen der Cerivastatin-Therapie und der CLH-Kombinationsbehandlung lässt sich feststellen, dass es eine Tendenz zur weiteren Verschiebung in der CLH-Gruppe (vor allem mit kleinen Infarkten) gibt, dies aber nicht das Signifikanzniveau erreicht.

Abbildung 4



Erläuterung: Abbildung 4 zeigt die Druck-Volumen-Kurven der Tiere mit großem Infarkt. Die Messwerte sind als Mittelwert ± Standardfehler angegeben. MI, Myokardinfarkt; Placebo, unbehandelte Tiere; C, Cerivastatinbehandlung; CLH, Behandlung mit Cerivastatin+L-NAME+Hydralazin; †, P<0.05 gegen Placebogruppe mit entsprechender Infarktgröße.

Bei Betrachtung der Steifigkeitskonstanten (Tabelle 9) wird zuerst auf die errechnete Kammersteifigkeit für die gesamte Druck-Volumen-Kurve im logarithmischen Bereich zwischen 2.5 und 30 mmHg eingegangen, danach werden die Verhältnisse bei den einzelnen Druckabschnitten besprochen.

Sowohl in der Placebo- als auch in der C-Gruppe nimmt mit zunehmender Infarktgröße die Gesamtsteifigkeit ab. Diese Abnahme ist unter P- und C-Behandlung bei kleinen und großen Infarkten statistisch signifikant. Die Therapie vermag bei Sham-Ratten die Kammersteifigkeit zu senken. Dementsprechend zeigen die C- und CLH-Tiere ohne

Infarkt im Vergleich zu den Placebotieren eine signifikante Reduktion der Kammersteifigkeit.

Im linearen Kurvensegment zwischen 0 und 3 mmHg lässt sich der Rückgang an Kammersteifigkeit besonders drastisch an Placeboratten mit großem Infarkt beobachten. Verglichen mit den Placebotieren ohne Infarkt fällt die Reduktion um 58% besonders deutlich aus. C-Behandlung macht bei Tieren ohne Infarkt wie auch bei Tieren mit kleinem Infarkt im Vergleich zu den jeweiligen Placebotieren ebenfalls eine deutliche Reduktion der Kammersteifigkeit aus. Dieser Effekt lässt sich bei CLH-Behandlung nur bei Tieren mit kleinen Infarkten beobachten.

Im logarithmischen Abschnitt zwischen 3 und 10 mmHg haben die Placebotiere mit kleinen und großen Infarkten und die mit Cerivastatin behandelten Tiere mit großen Infarkten eine signifikant vermehrte Compliance im Vergleich zu den Kontrolltieren ohne Infarkt. In diesem Abschnitt kann man ebenfalls die Reduktion der Kammersteifigkeit bei C- und CLH-Tieren ohne Infarkte im Vergleich zu den Placebotieren ohne Infarkte sehen.

Im logarithmischen Abschnitt von 10–20 mmHg wird eine signifikant vermehrte Compliance bei Placebo- und C-Tieren mit kleinen und großen Infarkten gegenüber Sham-Tieren derselben Infarktgruppe deutlich. Durch Cerivastatingabe und CLH-Kombinationsbehandlung wird die Kammersteifigkeit bei Tieren ohne Infarkt signifikant weiter verringert.

Zwischen 20-30 mmHg lässt erkennen, dass die Compliance hier bei unbehandelten Tieren mit kleinen und großen Infarkten und bei den C-Tieren mit kleinen Infarkten im Vergleich zu den jeweiligen Tieren ohne Infarkt deutlich erhöht ist. Durch CLH-Kombinationsgabe wird die Kammersteifigkeit bei Tieren ohne Infarkt statistisch signifikant verringert.

Tabelle 9: Steifigkeitswerte

	Sham	Infarkt	
		Klein (<35%)	Groß (≥35%)
K_0 (2.5-30 mmHg)			
Placebo	10.4±0.6	7.6±0.4*	6.1±0.3*
C	8.4±0.6†	6.8±0.3*	6.1±0.5*
CLH	7.7±1.0†	7.5±0.5	7.3±0.4
K_1 (0-3 mmHg)			
Placebo	37.1±11.6	30.1±6.2	15.4±1.3*
C	23.0±3.8†	16.5±2.6†	16.1±2.1
CLH	24.0±5.7	15.9±1.3†	14.2±2.2
K_2 (3-10 mmHg)			
Placebo	10.8±1.1	7.8±0.7*	5.7±0.3*
C	8.0±0.7†	6.5±0.4	5.8±0.4*
CLH	8.3±1.3†	7.0±0.5	6.8±0.5
K_3 (10-20 mmHg)			
Placebo	10.8±0.8	7.7±0.4*	6.7±0.4*
C	8.8±0.5†	7.0±0.4*	6.4±0.6*
CLH	8.5±0.8†	7.9±0.5	7.8±0.5
K_4 (20-30 mmHg)			
Placebo	10.5±1.0	7.9±0.5*	7.5±0.4*
C	9.8±0.6	8.2±0.5	6.9±0.7*
CLH	8.0±2.2†	8.9±0.4	8.2±0.5

Erläuterungen: Tabelle 9 enthält die errechneten Steifigkeitskonstanten der Druck-Volumen-Kurven. Die Messwerte sind als Mittelwert ± Standardfehler angegeben. Sham, Tiere ohne Infarkt; C, Cerivastatinbehandlung; CLH, Behandlung mit Cerivastatin+L-NAME+Hydralazin; K0, Steifigkeitskonstante für die gesamte Druck-Volumen-Kurve; K1, Steifigkeitskonstante von 0-3 mmHg; K2, Steifigkeitskonstante von 3-10 mmHg usf.; *, $P<0.05$ gegen Tiere ohne Infarkt mit gleicher Behandlung; †, $P<0.05$ gegen Placebogruppe mit entsprechender Infarktgröße; ‡, $P<0.05$ gegen C-Gruppe mit entsprechender Infarktgröße.

4. Diskussion

4.1. Chronische Auswirkungen eines Myokardinfarktes

Ein Myokardinfarkt führt zum Untergang von kontraktilem Gewebe. Dieser Verlust an Pumpfunktion äußert sich anhand einer Reduktion der maximalen Druckentwicklung und des Herzminutenvolumens pro Zeiteinheit (35, 59). Zur Kompensation gibt es zwei sich ergänzende Mechanismen, die der Aufrechterhaltung der allgemeinen Systemperfusion dienen können. Zum einen sorgt die Stimulation des adrenergen Systems für systolische Steigerung der Kontraktilität durch Erhöhung der Katecholamin-Sekretion (10). Zum anderen ermöglicht der Frank-Starling-Mechanismus eine optimale Dehnung des kontraktilen Gewebes in der Diastole (55, 70). Wenn eine Erhöhung der Kontraktilität zur Erhöhung des Schlagvolumens nicht ausreicht, kann das Herz so über die Vorlast-Reserve mit Erhöhung der myokardialen Faserlänge und somit Steigerung der Sarkomerlänge wiederum ein ausreichendes Auswurfvolumen erzielen.

Weiterhin entwickelt sich parallel zu den oben genannten Mechanismen ein komplexer Umbau- und Adaptationsprozess des linken Ventrikels mit vielfältigen strukturellen und mechanischen Veränderungen der Kammer. Diese Änderungen der Kammer-Architektur setzen sich von Beginn der Ischämie bis über Monate und Jahre nach Infarkt fort. Dieser Umstrukturierungsprozess, der erst in den letzten Jahren genauer untersucht wurde, gewinnt mit steigender Infarktgröße beträchtlich an Bedeutung. Es handelt sich hierbei um das „Remodeling", einen Umbauvorgang, der in der Dilatation des linken Ventrikels resultiert (2, 17-19, 37, 47, 55, 62). Das Remodeling betrifft infarziertes Myokard wie nichtinfarziertes Herzgewebe. Noch bevor es zu Einlagerung von stabilem, kollagenreichem Bindegewebe in das Infarktgebiet und so zu einer Ausbildung einer widerstandsfähigen Narbe kommt, verdünnt und dilatiert sich die Infarktnarbe noch in der Frühphase nach Myokardinfarkt [„infarct expansion" (36, 55, 77)]. Aber die Volumenzunahme des linken Ventrikels wird auch durch die Veränderungen des nichtinfarzierten überlebenden Myokards gesteuert. So beruht die ventrikuläre Vergrößerung auch auf das Aneinandervorbeigleiten („Fiber slippage") der

Kardiomyozyten ebenso wie auf deren Längenwachstum. Das Aneinandervorbeigleiten würde zu einer Verdünnung der Herzwand führen; dies wird jedoch durch ein Dickenwachstum der einzelnen Kardiomyozyten kompensiert. Diese Umbauvorgänge des nichtinfarzierten Gewebes bestehen ebenfalls in der Frühphase nach Myokardinfarkt, beherrschen jedoch das Remodeling vor allem im langfristigen Stadium (39, 76). Das Remodeling wurde füher als ein adaptiver Prozess angesehen, der auch Ventrikeln nach großen Infarkten ermöglichen kann, ein ausreichendes Schlagvolumen aus einem erhöhten enddiastolischen Volumen heraus aufrecht zu erhalten (29). Aber nach dem Gesetz von Laplace steigt die Wandspannung proportional zum Ausmaß der Kammererweiterung und erschwert somit die schon geschwächte Kontraktionsleistung des Herzens, so dass dieser Kompensationsmechanismus im Laufe der Zeit weitere Dilatation zur Folge haben kann. Gelingt es dem nicht-infarzierten Muskelanteil, die erhöhte Wandspannung zu kompensieren, kann sich ein Gleichgewichtszustand und damit eine Stagnation des Ventrikelumbaus einstellen. Tritt dieser Kräfteausgleich nicht ein, so verstärken sich Dilatation und Wandspannung gegenseitig nach Muster eines Teufelskreises bis hin zur globalen Dekompensation (25, 55, 58, 65). Gaudron und Mitarbeiter beschrieben, dass diesem Gesamtprozess allenfalls in den ersten vier Wochen nach Infarkt bei Menschen eine kompensatorische Wirkung zur Aufrechterhaltung der Hämodynamik zugeschrieben werden kann (24). Das Ausmaß der linksventrikulären Dilatation korreliert sowohl im Tiermodell als auch beim Patienten mit der Mortalität (26, 55, 58). Gelingt es allerdings, diese Dilatation im Zuge des Remodelings durch therapeutische Interventionen zu verringern, so verringert sich auch die Mortalität (5, 54).

In dieser vorliegenden Studie gibt es eine große Vielfalt an Tieren, von Herzen im Normalzustand bis sehr großen, gerade noch mit dem Leben zu vereinbarenden Infarkten mit allen morphologischen und hämodynamischen Beeinträchtigungen (59). Die Ergebnisse dieser Studie sind vereinbar mit vorangegangenen Studien desselben Tiermodells (21, 55). Wie unsere Studie repräsentieren sie die chronische Phase des linksventrikulären Remodelings, die nach großen Infarkten durch eine immer weiter fortschreitende Dilatation bestimmt wird (55, 58, 61). In der nun vorliegenden Studie

wurden die hämodynamischen Messungen 12 Wochen nach Koronarligatur durchgeführt und zeigen somit ebenfalls die chronische Phase des Remodelings.
Analog zu früheren Studien ist der linksventrikuläre systolische Druck deutlich kleiner mit steigender Infarktgröße. Die maximale Druckentwicklung bei großinfarzierten Tieren ist ebenfalls vermindert, und letztendlich fallen Arbeits- und Schlagvolumen mit steigender Infarktgröße signifikant ab (Tabelle 4,5).
Anhand der Analyse des linksventrikulären enddiastolischen Druckes vor Thorakotomie wird deutlich, dass die linken Ventrikel von Tieren ohne Infarkt im Ruhezustand unter normalem Füllungsdruck arbeiten, dieser bei Tieren mit kleinen Infarkten sich stetig erhöht, und schließlich bei Tieren mit großen Infarkten massiv angestiegen ist. Folglich ist erkennbar, dass diese Herzen im Ruhezustand zur Systemerhaltung nicht nur auf das Remodeling, sondern auch noch auf den Frank-Starling-Mechanismus zurückgreifen müssen.
Bei Ratten mit großen Infarkten lassen sich noch weitere Anzeichen für das Vorliegen einer schweren linksventrikulären Dysfunktion finden. So zeigen die Tiere mit großen Infarkten reduzierte Körpergewichte und gleichzeitig eine Rechtsherzhypertrophie sowie massive Lungenstauung [Tabelle 2 (18, 65)].
Der totale periphere Widerstand zeigt eine mit der Infarktgröße steigende Tendenz. Dieses spiegelt die adrenerge Stimulation und Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems mit verstärkter Vasokonstriktion wider (Tabelle 5). Dadurch wird das Herz durch zusätzliche Nachlasterhöhung weiter beeinträchtigt (10, 20).

Dies führt zu einer progressiven Reduktion der Ejektionsfraktion bei Ventrikeln mit großen Infarkten, welche eine große Rolle in Bezug auf die Letalität spielen kann (58).
Auch die isovolumetrische Druckentwicklung nach Aortenokklusion bestätigt die Ergebnisse früherer Studien. Die maximale Druckentwicklung lässt bei Ventrikeln mit großen Infarkten nach im Vergleich zu Sham-Tieren. Da die maximale Druckentwicklung negativ zur Infarktgröße korreliert, lässt sich der Verlust von kontraktilem Gewebe anschaulich nachvollziehen (59).
In vorangegangenen Studien desselben Tiermodells zeigte sich das Volumen bei gegebenem Druck in den Druck-Volumen-Kurven sowohl abhängig von MI-Größe als auch vom zeitlichen Abstand zum MI. So konnte bei Pfeffer, 1985 (3-4 Monate)

gegenüber Fletcher, 1981 (3-4 Wochen) unabhängig vom Füllungsdruck bzw. Infarktfläche eine fortgeschrittene linksventrikuläre Dilatation erkannt werden. Ebenfalls wurden bei kleinen Infarkten auch noch nach vier Monaten post-MI normale enddiastolische Volumina gefunden, während nach größeren Infarkten die Parameter für eine Dilatation korrelierend zur MI-Größe sprachen (22, 54). In der vorliegenden Studie, in der die Messungen 12 Wochen post-MI stattfanden, also die Umbauvorgänge weiter fortgeschritten sein sollten, sind die Rechtsverschiebungen der Druck-Volumen-Kurven (Abbildungen 2-4) deutlich erkennbar. Die infarktbedingte Rechtsverschiebung ist bei kleinen Infarkten signifikant, aber bei großen Infarkten drastisch gesteigert. Die Ventrikel mit großen Infarkten arbeiten schon im Ruhezustand am Rande der kardialen Dekompensation, die bei minimal steigender Belastung in global dekompensierte Herzinsuffizienz übergehen kann.
Die passiv-enddiastolischen Druck-Volumen-Beziehungen zeigen deutlich sowohl im unteren als auch im oberen Druckbereich ausgeprägte Volumensteigerungen, welche eine fortgeschrittene, der MI-Größe proportionale, ventrikuläre Dilatation als Resultat von Veränderungen des Infarktbereiches („infarct expansion") und der noch kontrahierenden Muskulatur zeigen.

In Bezug auf die Kammer-Elastizität konnte in früheren Arbeiten eine Reduktion der Gesamtsteifigkeit (K_0) der linken Kammer proportional zur MI-Fläche nachgewiesen werden, wobei erst ab Infarktgrößen von 20 % Signifikanzniveau erreicht wurde . Bei kleinen Infarktausdehnungen konnten selbst bei hohen Füllungsdruckbereichen (15-30 mmHg) keine maßgeblichen Veränderungen der Elastizitätskonstanten gegenüber Werten von Sham-Tieren festgestellt werden (54). Also veränderte sich die Gesamtelastizität umgekehrt proportional zur MI-Größe und Dauer, wobei nur K_0 der großen Infarkte signifikant auffällig wurden. In vorliegender Arbeit werden die Resultate in Bezug auf die allgemeine Tendenz zur Reduktion der Kammer-Elastizitätskonstanten über den gesamten Druckbereich bei steigender Infarktgröße bestätigt. Die größten Differenzen sind auch hier im unteren Druckbereich (K_1) aufgrund struktureller Wandveränderungen und Entfaltung der Infarktnarbe sichtbar (45, 55). Aber da die allgemeine Neigung zur Abnahme der ventrikulären Elastizität im gesamten Druckbereich (auch K_2-K_4) nachgewiesen wurde, nimmt also auch die

Elastizität des noch gesunden Herzmuskelgewebes nach Myokardinfarkt ab. Ebenso kann man aus den Ergebnissen der linksventrikulären Gewichte (LV/BW) eine Hypertrophie des überlebenden nicht-infarzierten Myokards schließen (65).

In ihrer Gesamtheit sind diese Ergebnisse gut mit Resultaten früherer Studien zu vergleichen (45, 54, 55, 59). Damit erfüllen sie die Kriterien einer geeigneten Ausgangsbasis für das Studium therapeutischer Effekte der Cerivastatin-Therapie.

4.2. Auswirkungen einer hochdosierten Cerivastatin-Therapie

Kardiovaskuläre Komplikationen sind bis heute die häufigste Todesursache der westlichen Welt (1, 71). In den letzten Jahrzehnten wurden als wesentliche Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen und deren Komplikationen erhöhte Werte des Gesamt-Cholesterins bzw. LDL-Cholesterins ausgemacht. In den folgenden Jahren wurden daraufhin Studien zur gezielten therapeutischen Intervention mit dem Ziel zur Risikoreduktion unternommen. Hierbei standen neben diätetischen und verhaltensändernden Maßnahmen die damals bekannten Medikamente wie Cholestyramin (43) Clofibrat (12, 32) und Gemfibrozil (23) zur Verfügung. Die Ergebnisse dieser Studien enttäuschten sowohl im Hinblick auf Lipidsenkung als auch auf Risikoreduktion. LDL-Cholesterinsenkung über 15% konnte meist nur mit einer Kombination verschiedener Medikamente oder durch hohe Dosierungen mit entsprechender Nebenwirkungsrate erreicht werden. Erst mit zunehmendem Verständnis des zellulären Cholesterinstoffwechsels u. a. durch Arbeiten von Brown und Goldstein (9, 27) wurde die mögliche klinische Bedeutung einer kompetitiven Hemmung des Schlüsselenzyms der Cholesterinsynthese, der 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl(HMG)-CoA Reduktase erkannt. Die Hemmung der HMG-CoA Reduktase führt zu einer intrazellulären Cholesterinverarmung, welche wiederum LDL-Rezeptoren induziert, so dass diese vermehrt an die Leberzelloberfläche gelangen um LDL-Cholesterin aus dem Plasma aufzunehmen. Da die Leber normalerweise 70% des LDL-Cholesterins aus dem Plasma aufnehmen kann und in Form von Gallensäure ausscheidet, kommt es zu einer hochsignifikanten Senkung des LDL-Cholesterinspiegels.

Zahlreiche prospektive klinische Studien haben in der Vergangenheit gezeigt, dass medikamentöse Cholesterinsenkung durch Statine mit einer hochsignifikanten Reduktion der kardiovaskulären Komplikationen, der Koronarletalität und der Gesamtsterblichkeit einhergeht (49, 50). So konnte hinsichtlich der Sekundärprävention in der 4S-Studie die Gesamtsterblichkeit in der mit Simvastatin behandelten Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe um 30% und die koronaren Todesfälle um 42% hochsignifikant gesenkt werden (53). Auch in der CARE-Studie konnte bei Patienten nach Myokardinfarkt und bei moderatem Cholesterinspiegel in der mit Pravastatin behandelten Gruppe eine deutliche Senkung der kardiovaskulären Ereignisse aufgezeigt

werden (66). Die Heart Protection Studie berichtete über einen enormen Benefit für Patienten, welche hochgradig gefährdet sind, kardiovaskuläre Ereignisse zu erleiden. So wurde unter täglicher Behandlung mit Simvastatin das Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses um bis zu 25% reduziert. Ebenfalls kann durch Senkung des LDL-Cholesterinspiegels das Auftreten von akuten Koronarsyndromen bei Diabetikern reduzieren, selbst wenn keine Koronare Herzkrankheit oder ein erhöhter Cholesterinspiegel vorliegt (11, 30, 33) Die LIPID-Studie mit annähernd 10 000 Teilnehmern mit manifester KHK, d. h. Zustand nach Herzinfarkt oder stabiler Angina-Pectoris-Symptomatik, musste aus ethischen Gründen vorzeitig abgebrochen werden, da die Koronarletalität um 24% hochsignifikant gesenkt wurde (44). Auch in Primärpräventionsstudien setzte sich dieser Trend fort. Durch sie konnte eine Risikoreduktion in Bezug auf klinische Erstmanifestation einer koronaren Herzerkrankung (plötzlicher Herztod, Erstinfarkt, erstmaliges Auftreten einer instabilen Angina-Pectoris-Symptomatik) um mehr als 30% mit Pravastatin bzw. Lovastatin nachgewiesen werden (28, 68). Sowohl in den Untersuchungen zur Primär- als auch zur Sekundärprävention scheint es eine enge Beziehung zwischen Senkung des LDL-Cholesterinspiegels und Reduktion des Risikos für koronare Ereignisse zu geben.
Trotz aller Studien ist bis jetzt die Wirkung der Statine auf das Remodeling nach Myokardinfarkt, also die Adaptionsvorgänge nach stattgefundenen ischämischen Ereignissen, nicht zur Gänze erfasst. So gibt es noch Wissenslücken über die Eigenschaften der Statine bei akutem Myokardinfarkt. Waters und Mitarbeiter versuchten anhand der Ergebnisse ihrer MIRACL-Studie (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering) mit Atorvastatin, die Therapie mit Statinen auf einen frühzeitigen Beginn nach einem akuten Koronarsyndrom auszudehnen (74, 75).

Ein wichtiger Aspekt der Statintherapie scheint hierbei eine Verbesserung der endothelialen Funktion zu sein. NO wird vom Endothel freigesetzt und wirkt vasodilatatorisch und antiaggregatorisch das Blutgefäß zu dilatieren. Den Statinen wurde Beeinflussung der NO-Bioverfügbarkeit auf mehreren Wegen nachgewiesen. LDL-Cholesterin erhöht die Produktion von Superoxid-Anionen, welche NO rasch inaktivieren können. Statine jedoch zeigen die Fähigkeit, die Produktion von Superoxid-

Anionen nicht nur durch LDL-Cholesterinsenkung, sondern auch auf direktem Wege zu unterdrücken. Dies geschieht durch Reduktion der Isoprenylierung von $p21_{rac}$, einem kleinen G-Protein, das in die Superoxid-Bildung eingebunden ist (73). Außerdem können Statine die Expression der endothelialen NO-Synthase (eNOS) heraufsetzen (4, 34). Diese Fähigkeit basiert wahrscheinlich auf einer Reduktion der Geranylgeranyl-Pyrophosphate durch Inhibition der HMG-CoA-Reduktase. Geranylgeranyl-Pyrophosphate veranlassen normalerweise die Aktivierung eines weiteren kleinen G-Proteins (rho). Rho wiederum destabilisiert die mRNA der endothelialen NO-Synthase mit der Folge verringerter NO-Produktion (34, 40). Das Endothel spielt eine große Rolle in der Pathophysiologie der akuten Koronarereignisse. Inadäquate Vasodilatation bei endothelialer Dysfunktion kann einerseits Turbulenzen oder Stase erleichtern und so weitere Thrombosierung fördern. Andererseits wird Thrombosierung auch durch fehlendes NO gesteigert: durch gesteigerte Plättchenadhäsion und Stimulation von Inhibitoren der Plasminogen-Aktivatoren. So könnten die Statine der endothelialen Dysfunktion und mangelnder Vasodilatation entgegenwirken und zu einer Verringerung koronarer Ereignisse führen (67).

Neben der Verbesserung der endothelialen Funktion beeinflussen die Statine auch den Verlauf der Arteriosklerose. Deren Pathophysiologie beinhalten inflammatorische Vorgänge. So haben Statine kürzlich in einer Studie gezeigt, dass sie den Entzündungsmarker C-reaktives Protein vermindern können (64). Die Statine schwächen die Entzündungserscheinungen der Arteriosklerose in vielfältiger Weise ab. So beeinflusst die medikamentöse Cholesterinsenkung durch Statine zwar kaum den angiographisch nachweisbaren Stenosegrad, verbessert aber entscheidend die Vulnerabilität der Plaques (49). Es wird angenommen, dass durch inflammatorische Prozesse die vaskuläre Okklusion durch Schaumzellenbildung der glatten Muskelzellen und Makrophagen verhindert wird (13, 42, 78). Ebenso geht man davon aus, dass eine Hemmung der Mevalonatsynthese Produkte wie Dolichol, Ubichinon und prenylierte Proteine verringert und damit gegen die Zellproliferation der Myocyten angeht (13, 14, 26). So stellt die Plaquestabilisierung der nahezu wichtigste Faktor dar, der die Gesamtmortalität im Rahmen der Sekundärprävention der Koronaren Herzkrankheit zu senken vermag.

Die Statine scheinen ebenfalls die chronische Herzinsuffizienz zu beeinflussen. Die Folgen einer Cerivastatintherapie hinsichtlich des Remodelings post-MI am insuffizienten Rattenherz wurde bereits untersucht. Bauersachs und Mitarbeiter fanden nach elfwöchiger niedrigdosierter Cerivastatintherapie eine Verbesserung des linksventrikulären Remodelings und der Funktion bei Ratten mit Herzinsuffizienz, welche mit einer verringerten Kollagenexpression, einer verringerten Expression von fetalen MHC Isoenzymen und einer vermehrten Expression von endothelialer NO-Synthase im linken Ventrikel vergesellschaftet waren (5). Die Besserung des linksventrikulären Remodelings scheint durch ein günstigeres NO-O_2 Gleichgewicht vermittelt. Da eine verminderte NO-Bioverfügbarkeit nach einem Myokardinfarkt zu einer Verschlechterung der Funktion führt, scheint eine größere Bioverfügbarkeit von NO und somit wenigere O_2-Radikale das Remodeling und die Leistung des linken Ventrikels zu verbessern (5). Unterstützt wurde diese These durch eine weitere Untersuchung mit Hilfe von Magnetresonanz zur Abbildung des Herzens in vivo. Die Studie wollte den Einfluss einer Langzeitbehandlung mit Statinen auf das linksventrikuläre Remodeling post-MI anhand Magnetresonanz bewerten. Es zeigte sich, dass sich unter der Behandlung mit Statinen die Hypertrophie verminderte und die Herzleistung besserte. Aber diese günstigen Effekte wurden durch Inhibition der NO-Synthase durch L-NAME gänzlich aufgehoben (50).
Die oben genannten Studien untersuchten die Wirkungen der HMG-CoA Reduktase Inhibitoren (Statine) in Bezug auf das Remodeling, trotzdem ist das komplexe Zusammenspiel der einzelnen Faktoren noch nicht gänzlich erfasst, so der Einfluss von Statinen in Abhängigkeit vom Geschlecht. Im Jahre 2000 dokumentierten März und Mitarbeiter eine erhöhte Letalität bei weiblichen Hamstern mit Herzinsuffizienz unter Statingabe (Lovastatin) im Vergleich zu männlichen Tieren (46). Man nimmt an, dass das weibliche Geschlecht empfänglicher ist für die toxischen Wirkungen der Statine. Die bisher beschriebenen protektiven Wirkungen von Cerivastatin ließen sich anhand männlicher Ratten aufzeigen (5).

Wir versuchten mit der vorliegenden Studie Kenntnisse über die Rolle von Statinen auf Remodeling, Letalität und Herzfunktion bei weiblichen Tieren zu gewinnen. Unsere Ergebnisse zeigen unter einer hochdosierten Langzeitmedikation mit Cerivastatin bei

weiblichen Wistar-Ratten gesteigertes Remodeling, verschlechterte hämodynamische Herzfunktionen sowie erhöhte Letalität. Außerdem wurde deutlich, dass der NO-Synthase Inhibitor L-NAME keine zusätzlich negative Wirkung besaß, aber auch nicht die negativen Wirkungen von Cerivastatin aufhob.

Der Therapieeinfluss auf die linksventrikuläre Morphologie muss abhängig von der Infarktgröße differenziert betrachtet werden. Während bei Tieren ohne Infarkt sich unter Ceivastatin-Behandlung erst ab einem Druckbereich von 10 mmHg eine signifikante Rechtsverschiebung der Druck-Volumen-Kurve zeigt, werden die Rechtsverschiebungen bei kleinen und großen Infarkten schon bei 2,5 mmHg signifikant. Die Kammersteifigkeit bei Tieren ohne Infarkt wird im Gesamtverlauf (2,5-30 mmHg) durch die Cerivastatin-Therapie verringert, wobei die Reduktion der C-Gruppe im Druckbereich von 0-20 mmHg (k_1-k_3) und der CLH-Behandlungsgruppe im Druckbereich von 3-30 mmHg (k_2-k_4) vorliegt. Die Tiere mit kleinen Infarkten zeigen nur über den Druckbereich von 0-3 mmHg (k_1) eine signifikante Reduktion der Elastizitätskonstanten. Bei Tieren mit großen Infarkten lässt sich über den gesamten Druckbereich kein Therapieeinfluss auf die Kammersteifigkeit beobachten. Es lässt sich sogar eine leichte Tendenz zur Erhöhung der Kammersteifigkeit ausmachen. Dies lässt an eine mit steigender Infarktgröße aggravierendere Infarktexpansion unter Cerivastatineinfluss denken. Wir konnten also nachweisen, dass der negative Effekt einer hochdosierten Cerivastatin-Behandlung auf Infarktexpansion und Remodeling mit zunehmender Infarktgröße steigt.

Diese Umbauvorgänge werden in ihrem Ausmaß unter anderem durch Vorlast, Kontraktilität und Nachlast beeinflusst (19, 22, 47, 56). Durch hämodynamische Messungen konnten wir die Wirkung dieser Therapieform auf genannte Faktoren untersuchen.

Der linksventrikuläre enddiastolische Druck als Maß der Vorlast wird bei Kontrolltieren und Tieren mit kleinen Infarkten erhöht. Bei Tieren mit großem Infarkt sinkt er unter C-Behandlung sogar ab. Aber all diese Veränderungen erreichen kein statistisches Signifikanzniveau. Allerdings ist die maximale Druckentwicklung als Indikator für myokardiale Kontraktilität unter Cerivastatineinfluss beträchtlich vermindert (5). Die Cerivastatin-Therapie zeigt sich bei Ratten ohne Infarkt bis hin zu Tieren mit großem Infarkt in einer Reduktion der maximalen isovolumetrischen Druckentwicklung unter

Aortenokklusion. Allerdings konnte für Tiere mit großem Infarkt der CLH-Gruppe keine statistisch signifikante Reduktion mehr nachgewiesen werden, sondern nur eine bestehende Tendenz.

Hinsichtlich des Herzminutenvolumens sehen wir eine Reduktion unter CLH-Behandlung im Vergleich zur alleinigen C-Behandlung bei allen Infarktgrößen, aber nur bei kleinen Infarkten wird diese Verminderung des Herzminutenvolumens signifikant. Bei C-Tieren mit kleinen und großen Infarkten kann man sogar eine Tendenz zur Steigerung des Herzminutenvolumens beobachten. Dies Verhalten lässt sich auf das Schlagvolumen übertragen. Ebenso erhöht sich der totale periphere Widerstand der CLH-Tiere mit kleinen Infarkten im Vergleich zu den nur mit C behandelten Tieren.

Das Arbeitsvolumen aller Tiere unter C- und CLH-Behandlung ist gegenüber den Placebotieren erhöht. Allerdings gilt diese statistische Signifikanz bei CLH-Tieren ab einer Infarktgröße von 5 %. Bezüglich der Ejektionsfraktion lassen sich außer einer Verringerung bei CLH-Tieren mit kleinen Infarkten keine statistischen Veränderungen sehen. Zusammenfasend ist die Behandlung mit Cerivastatin sowie L-NAME verantwortlich zu machen für eine deutliche Reduktion von Herzleistung, gesteigerte Umbauvorgänge und Eingreifen in Letalität.

Im Hinblick auf die Letalität kann man beobachten, dass weder die Behandlung mit C noch mit CLH sich vorteilhaft auf die Überlebensrate ausgewirkt hat. Während die Spätletalität der placebobehandelten Tiere mit 3 % verschwindend gering ist, fallen die Tiere unter C-Behandlung mit einer Spätletalität von beinahe 48 % auf; die Tiere unter CLH-Behandlung haben sogar eine Spätletalität von 61 %. Da in der CLH- und C-Gruppe auch Tiere ohne Infarkt oder mit kleinem Infarkt betroffen sind, lässt dies auf einen toxischen Effekt schliessen. In Abbildung 1 erkennt man den drastischen Abfall der Überlebenskurve für sowohl C- und CLH-Tiere v.a. um den zwanzigsten Tag nach MI, d.h. 12 Tage nach Beginn der Medikation. Man könnte diese Ergebnisse mit der Tatsache erklären, dass wir im Gegensatz zu anderen Studien (5, 31) mit einer hochdosierten Therapie des zur Zeit potentesten Statins arbeiteten. Zumal arbeiteten wir in diesem Rattenmodell mit weiblichen Ratten. März et al. berichteten in ihrer Studie vom herabgesetztem Überleben der Tiere, die mit Lovastatin, ebenfalls einem lipophilen Statin, behandelt wurden. Diese Arbeitsgruppe arbeitete mit weiblichen Hamstern; man nimmt an, dass das weibliche Geschlecht für die toxischen Effekte empfänglicher ist als

das männliche Geschlecht (46); demnach könnte die Erhöhung der Gesamtletalität mit dem Einsatz von hochdosiertem Cerivastatin bei weiblichen Tieren einhergehen. Es ist möglich, dass das lipophile Cerivastatin — zumal hochdosiert — aufgrund seiner Potenz das Myokard weiblicher Tiere durch Verhinderung der Mevalonatbildung in höherem Grade schädigen kann (7, 8). Denn in weiblichen Tieren ist die Cholesterinbiosynthese der Leber mehrfach höher als die der männlichen Tiere, während die Biosynthese in Muskel und Herz niedriger ausfällt. Die Ubichinon-Produktion könnte so im Vergleich zu männlichen Tieren stärker reduziert werden oder die Toxizität des hochdosierten Cerivastatins könnte eine übergreifendere Schädigung des Gewebes aufgrund der Lipophilie bewirken.

Zuletzt sollen noch die wichtigsten Unterschiede zwischen der C- und CLH-Therapie aufgezeigt werden. Bei den hämodynamischen Messungen vor der Thorakotomie fiel der erhöhte linksventrikuläre Druck der CLH-Tiere im Vergleich zu den C-Tieren auf. Statistische Signifikanz erreichte diese Steigerung allerdings nur in der Gruppe der kleinen Infarkte. Bezüglich der Basis-Herzleistung heben sich die CLH-Tiere mit kleinen Infarkten deutlich ab. Sowohl der Herzminutenvolumenindex als auch der Schlagvolumenindex der Tiere mit kleinem MI senkte sich unter CLH-Behandlung deutlich im Gegensatz zu der Steigerung bei C-Tieren. Ebenfalls wiesen die CLH-Tiere mit kleinen Infarkten im Vergleich zu den C-Tieren derselben Infarktgruppe eine deutliche Erhöhung des totalen peripheren Widerstandes auf. Die Tiere unter CLH-Behandlung mussten also trotz erhöhter Nachlast mit verringerter Pumparbeit den Kreislauf aufrechthalten. Trotz genannter Differenzen beeinflusste die simultane Gabe von NO-Synthase Inhibitor L-NAME in keiner signifikanten Weise die alleinige Wirkung von Cerivastatin; es wurden also weder die Letalität signifikant vermindert, noch Herzfunktion und Remodeling verbessert.

5. Zusammenfassung

Um die Wirkung einer hochdosierten Statintherapie auf das linksventrikuläre Remodeling und Überleben nach Myokardinfarkt zu studieren, behandelten wir weibliche Ratten nach Koronarligatur mit dem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor Cerivastatin (0.6 mg/kg Körpergewicht). Zusätzlich wurde einigen Tieren der NO-Synthase Inhibitor N-Nitro-L-Argininmethylesther (L-NAME, 76 mg/100 ml) in Kombination mit Hydralazin [(8 mg/100 ml) um den durch L-NAME induzierten Blutdruckanstieg zu verhindern] im Trinkwasser gegeben, um die Rolle von NO bewerten zu können. Nach 12 Wochen wurden die linksventrikuläre Hämodynamik, die maximale Pumpfunktion unter akuter intravenöser Volumenbelastung, die maximale isovolumetrische Druckentwicklung, die passiven Druck-Volumen-Beziehungen und die Herzmorphologie untersucht. Durch die experimentelle Koronarligatur wurden Infarktgrößen von 0% bis 62% erreicht. Das pathophysiologische Spektrum reichte von Herzen mit normaler Hämodynamik bis hin zu extrem dilatierten Ventrikeln mit allen hämodynamischen Zeichen einer schweren linksventrikulären Dysfunktion.

Die Cerivastatintheraphie führte zu einer erhöhten Letalität, verschlechterten Herzfunktion und gesteigertem Remodeling. In dieser Studie konnten wir sowohl bei den mit Cerivastatin behandelten Tieren als auch bei den mit Cerivastatin in Kombination mit L-NAME und Hydralazin behandelten Tieren eine immens gesteigerte Letalität beobachten, die ihr Maximum um den 20. Tag post Myokardinfarkt aufzeigte. Die toten Tiere dieser beiden Behandlungsgruppen zeigten histologisch variable Infarktgrößen, während bei toten Placebotieren nur große Infarkte nachgewiesen wurden. Dies lässt auf toxische Effekte von Cerivastatin in dieser Dosierung schließen. Darauf weisen auch die geringeren Körpergewichte der behandelten Tiere hin. Ebenfalls scheint das weibliche Geschlecht eine große Rolle zu spielen. Es wird angenommen, dass weibliche Ratten empfänglicher für toxische Effekte von Cerivastatin sind.

Abkürzungsverzeichnis

AB:	Apex-Basis-Abstand
C:	Cerivastatin
CI:	Herzindex
CLH:	Cerivastatin + L-NAME + Hydralazin
CO:	Herzminutenvolumen
DAP:	diastolischer aortaler Blutdruck
DEVP:	linksventrikuläre aktive Druckentwicklung
DEVPmax:	unter Aortenokklusion entwickelter Druck
EF :	Ejektionsfraktion
eNOS:	endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase
HDL:	Lipoproteine hoher Dichte
HMG-CoA:	3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym A
HR:	Herzfrequenz
K:	Steifigkeitskonstante
KG:	Körpergewicht
LDL:	Lipoproteine niedriger Dichte
L-NAME:	N-nitro-L-argininmethylester
LV:	linker Ventrikel
LVD:	linksventrikulärer Durchmesser
LVEDP:	linksventrikulärer enddiastolischer Blutdruck
LVSP:	linksventrikulärer systolischer Druck
MAP:	mittlerer aortaler Blutdruck
MC:	Mediane Zirkumferenz
MD:	Medianer Durchmesser
MI:	Myokardinfarkt
NO:	Stickstoffmonoxid
P:	Placebo
PEAKQ:	maximale aortale Blutstromgeschwindigkeit
PVC:	Druck-Volumen-Kurve
RAP:	rechter Vorhofdruck
RNA:	Ribonucleinsäure

RV:	rechter Ventrikel
S:	Steifigkeitskonstante
SAP:	systolischer aortaler Blutdruck
SV:	Schlagvolumen
SVI:	Schlagvolumenindex
SW:	Schlagarbeit
TPR:	total peripherer Widerstand
TPRI:	total peripherer Widerstandsindex
VENP:	zentralvenöser Druck

Literaturverzeichnis

1. American Heart Association
   Heart and stroke facts and statistics
   Dallas 1992

2. Anversa P, Olivetti G, Capasso JM
   Cellular basis of ventricular remodeling after mycardial infarction
   Am J Cardiol 1991; 68 (14): 7D-16D

3. Assmann G, Cullen and Schulte H
   The Münster Heart Study (PROCAM); Results of follow-up at 8 years
   Eur Heart J 1998; 19 (Suppl A): A2-A11

4. Bauersachs J, Bouloumié A, Fraccarollo D, Hu K, Busse R, Ertl G
   Endothelial dysfunction in chronic myocardial infarction despite increased vascular endothelial nitric oxide synthase and soluble guanylate cyclase expression.
   Role of enhanced vascular superoxide production
   Circulation 1999; 100: 292-298

5. Bauersachs J, Galuppo P, Fraccarollo D, Christ M, Ertl G
   Improvement of left ventricular remodeling and function by hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibition with cerivastatin in rats with heart failure after myocardial infarction
   Circulation 2001; 104: 982-985

6. Bischoff H and Heller AH
   Preclinical and Clinical Pharmacology of Cerivastatin
   AM J Cardiol 1998; 82: 18J-25J

7. Bischoff H, Angerbauer R, Bender J, Bischoff E, Faggiotto A, Petzinna D, Pfitzner J, Porter MC, Schmidt D, Thomas G
Cerivastatin: pharmacology of a novel synthetic and highly active HMG-CoA reductase inhibitor
Atherosclerosis 1997; 135: 119-130

8. Bischoff H, Angerbauer R, Boberg M, Petzinna D, Schmidt D, Steinke W, Thomas G
Preclinical review of cerivastatin sodium — a step forward in HMG-CoA reductase inhibition
Atherosclerosis 1998; 139 Suppl. I: S7-S13

9. Brown MS, Goldstein JL
A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis
Science 1986; 232: 34-47

10. Ceremuzynski L
Hormonal and metabolic reactions evoked by acute MI
Circ Res 1981; 48: 767-773

11. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleigh P, Peto R, Heart Protection Study Collaborative Group
MRC/BHF Heart Protection Study of Cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes; a randomized placebo controlled trial
Lancet 2003; 14; 361(9374): 2005-2016

12. Committee of Principal Investigators
A co-operative trial in the primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate. Report from the Committee of Principal Investigators
Brit Heart J 1978; 40: 1069

13. Corsini A, Arnaboldi L, Raiteri M, Quorato P, Fugiotto A, Paoletti R, Fumagalli R
Effect of the new HMG-CoA reductase inhibitor cerivastatin on migration, proliferation and cholesterol synthesis in arterial myocytes
Pharmacol Res 1996; 35: 55-61

14. Corsini A, Raiteri M, Soma MR, Fumagalli R, Paoletti R
Simvastatin, but not pravastatin inhibits the proliferation of rat aorta myocytes
Pharmacol Res 1991; 23: 173-180

15. Endo A
The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors
Journal of Lipid Research 1992; 33: 1569-1581

16. Eriksson H
Heart failure: a growing public health problem
J Intern Med 1995; 237: 135-141

17. Ertl G, Fraccarollo D, Gaudron P, Hu K, Laser A, Neubauer S, Schorb W
Übergang von Myokardischämie in Herzinsuffizienz
Z Kardiol 1998; 87: 667-675

18. Ertl G, Gaudron P, Hu K
Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental and clinical studies
Basic Res Cardiol 1993; 88 Suppl I: 125-137

19. Ertl G, Gaudron P, Neubauer S, Horn M, Hu K, Tian R
Cardiac dysfunction and development of heart failure
Eur Heart J 1993; 14(Suppl A): 33-37

20. Ertl G, Hu K, Bauer WR, Bauer B
The renin angiotensin system and coronary vasomotion
Heart 1996; 76 (Suppl 3): 45-52

21. Fishbein M, Maclean D, Maroko PR
Experimental myocardial infarction in the rat. Qualitative and Quantitative changes during pathologic evolution
AM J Pathol 1978; 90: 57

22. Fletcher PJ, Pfeffer JM, Pfeffer MA, Braunwald E
Left ventricular diastolic pressure-volume relations in rats with healed myocardial infarction. Effect on systolic function
Circ Res 1981; 49: 618-626

23. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, Huttunen JK, Kaitaniemi P, Koskinen P, Manninen V, et al.
Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease
N Engl J Med 1987; 317: 1237

24. Gaudron P, Eilles C, Ertl G, Kochsiek K
Compensatory and noncompensatory left ventricular dilatation after myocardial infarction: Time course and hemodynamic consequences at rest and during exercise
AM Heart J 1992; 123: 377-385

25. Gaudron P, Eilles C, Kugler I, Ertl G
Progressive left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction. Potential mechanisms and early predictors
Circulation 1993; 87 (3): 755-763

26. Gaudron P, Hu K, Schamberger R, Budin M, Walter B, Ertl G
Effect of endurance training early or late after coronary artery occlusion on left ventricular remodeling, hemodynamics and survival in Rats with chronic myocardial infarction
Circulation 1994; 89: 402-411

27. Goldstein IL, Brown MS
Regulation of the mevalonate pathway
Nature 1990; 343: 425-430

28. Gotto AM Jr, Whitney E, Stein EA, Shapiro DR, Clearfield M, Weis S, Jou JY, Langendorfer A, Beere PA, Watson DJ, Downs JR, de Cani JS
Relation between baseline and on-treatment lipid-parameters and first acute major coronary events in the air force/texas coronary atherosclerosis prevention study (AFCAPS/TexCAPS)
Circulation 2000; 101: 477-484

29. Gülch RW, Jacob R
Geometric and muscle physiological determinants of cardiac stroke volume as evaluated on the basis of model calculation
Basic Res Cardiol 1988; 83: 476-485

30. Gurm HS, Hoogwerf B
The Heart Protection Study: high-risk patients benefit from statins, regardless of LDL-C level
Cleve Clin J Med 2003; 70(11):991-997

31. Hayashidani S, Tsuitsui H, Shiomi T, Suematsu N, Kinugawa S, Wen J, Takeshita A
Fluvastatin, a 3-hydroxy-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor, attenuates left ventricular remodeling and failure after experimental myocardial infarction
Circulation 2002; 105(7): 868-873

32. Heady JA, Morris J N, Oliver MF
WHO Clofibrate/Cholesterol trial: Clarifications
The Lancet 1992; ii: 1405

33. Heart Protection Study Collaborative Group
MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high risk individuals: a randomized placebo-controlled trial
Lancet 2002; 360:7-22

34. Hernández-Perera O, Pérez-Sala D, Navarro-Antolin J, Sánchez-Pascuala R, Hernández G, Diaz C, Lamas S
Effects of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, on the expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells
J Clin Invest 1998; 101: 2711-2719

35. Heusch G
Pathophysiology of ischemic myocardial dysfunction
Schweiz Med Wochenschr 1996; 126(39): 1654.1660

36. Hutchins GM, Bulkley BH
Infarct expansion versus extension: two different complications of acute myocardial infarction
Am J Cardiol 1978; 41: 1127-1132

37. Kannel WB, Sorlie P, McNamara PM
Prognosis after initial myocardial infarction: the Framingham study
AM J Cardiol 1979; 44: 53-59

38. Lacoste L, Lam JY, Hung J, Letchacovski G, Solymoss CB, Waters D
Hyperlipidemia and coronary disease. Correction of the increased thrombogenic potential with cholesterol reduction
Circulation 1995 Dec 1;92(11):3172-7

39. Laser A , Ingwall JS, Tian R, Reis I, Hu K, Gaudron P, Ertl G, Neubauer S
Regional biochemical remodeling in non-infarcted tissue of rat heart post-myocardial infarction
J Mol Cell Cardiol 1996; 28: 1531-1538

40. Laufs U, Liao JK
Post-transcriptional regulation of endothelial nitric oxide synthase mrna stability by Rho GTPase
J Biol Chem 1998; 273: 24266-24271

41. Laufs U, Marra D, Node K, Liao JK.
3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors attenuate Vascular Smooth Muscle Proliferation by Preventing Rho GTPase-induced Down-Regulation of p 27 Kip 1
J Biol Chem 1999; 274, Nr.31: 21926-21931

42. Lefer AM, Campbell B, Shin YK, Scalia R, Hayward R, Lefer DJ
Simvastatin preseves the ischemic-reperfused myocardium in normocholesterolemic rat hearts
Circulation 1999; 100: 178-184

43. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial investigators
The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results
JAMA 1984; 251: 365

44. The LIPID-Study-Group
Design features and baseline characteristics of the LIPID (long term intervention with pravastatin in ischemic disease) study: a randomized trial in patients with previous acute myocardial infarction and/or unstable angina pectoris
Am J Cardiol 1995; 76: 474-479

45. Maclean D, Fishbein MC, Maroko PR, Braunwald E
Hyaloronidase-induced reductions in myocardial infarct size
Science 1976; 194: 199

46. März W, Siekmeier R, Müller HM, Wieland H, Groß W, Olbrich HG
Effects of lovastatin and pravastatin on the survival of hamsters with inherited cardiomyopathy
J Cardiovasc Pharmacol Therapeut 2000; 5(4): 275-279

47. McKay RG, Pfeffer MA, Pasternak RC, Markis JE, Come PC, Nakao S, Alderman JD, Ferguson JJ, Safian RD, Grossman W
Left ventricular remodeling after myocardial infarction: a corollary to infarct expansion
Circulation 1986; 74 Nr.4: 693

48. van Mil A, Westendorp R, Bollen E, Lagoray A and Blauw G
HMG-coa reductase inhibitors in the prevention of stroke
Drugs 2000; 59: 1-6

49. Müller-Wieland D
Cholesterinsynthesehemmer
Klinische Studien zur Senkung des koronaren Risikos und Plaque- Stabilisierung
Der Internist 1998; 39: 934-942

50. Nahrendorf M, Hu K, Hiller KH, Galuppo P, Fraccarollo D, Schweizer G, Haase A, Ertl G, Bauer WR, Bauersachs J
Impact of hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibition on left ventricular remodeling after myocardial infarction
An Experimental Serial Cardiac Magnetic Resonance Imaging Study
JACC 2002; 40; 9: 1695-700

51. Ni W, Egashira K, Kataoka C, Kitamoto S, Koyanagi M, Inoue S, Takeshita A
Antiinflammatory and antiarteriosclerotic actions of hmg-coa reductase inhibitors in a rat model of chronic inhibition on nitric oxide synthesis
Circ Res 2001; 89: 415-421

52. Node K, Fujita M, Kitakaze M, Hori M, Liao JK
Short-Term Statin Therapy Improves Cardiac Function and Symptoms in Patients With Idiopathic Dilated Cardiomyopathy
Circulation 2003; 108: 839-843

53. Pedersen TR, Wilhelmsen L, Faergeman O, Strandberg TE, Thorgeirsson G, Troedsson L, Kristianson J, Berg K, Cook TJ, Haghfelt T, Kjekshus J, Miettinen T, Olsson AG, Pyorala K, Wedel H.
Follow-up study of patients randomized in the Scandinavian simvastatin survival study (4S) of cholesterol lowering.
American Journal of Cardiology 2000; 1;86 (3):257-62

54. Pfeffer JM, Pfeffer MA, Braunwald E
Influence of chronic captopril therapy on the infarcted left ventricle of the rat
Circ Res 1985; 57: 84-95

55. Pfeffer JM, Pfeffer MA, Fletcher PJ, Braunwald E
Progressive ventricular remodeling in rat with myocardial infarction
Am J Physiol 1991; 260: H1406-H1414

56. Pfeffer MA, Braunwald E
Ventricular Remodeling after myocardial infarction.
Experimental observations and clinical implications.
Circulation 1990; 81: 1161-1172

57. Pfeffer MA, Frohlich ED
Electromagnetic flowmetry in anaesthetized rats
J Appl Physiol 1972; 33: 137

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

59. Pfeffer MA, Pfeffer JM, Fishbein MC, Fletcher PJ, Spadaro J, Kloner RA, Braunwald E
Myocardial infarct size and ventricular function in rats
Circ Res 1979; 44: 503

60. Pfeffer MA, Pfeffer JM, Frohlich ED
Pumping ability of the hypertrophying left ventricle of the spontaneously hypertensive rat
Circ Res 1976; 38: 423

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

62. Pfeffer MA, Pfeffer JM, Steinberg C, Finn P
Survival after an experimental myocardial infarction: beneficial effects of longterm therapy with captopril
Circulation 1985; 72: 406-412

63. Produktmomographie — Cerivastatin investigators
Produktmomographie — Cerivastatin
Fournier, Pharma GmbH

64. Ridker PM, Rifai N, Loewenthal SP
Rapid reduction in c-reactive protein with cerivastatin among 785 patients with primary hypercholesterolemia
Circulation 2001; 102: 1191-1193

65. Rubin SA, Fishbein MC, Swan HJC with technical assistance of Rabines A
Compensatory hypertrophy in the heart after myocardial infarction in the rat
J Am Coll Cardiol 1983; 1 (6): 1435-1441

66. Sachs FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wan CC, Davis BR, Braunwald E
The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and recurrent events trial investigators
N Engl J Med 1996; 335: 1001-1009

67. Selwyn AP, Kinlay S, Libby P, Ganz P
Atherogenic lipids, vascular dysfunction and clinical signs of ischemic heart disease
Circulation 1997; 95: 5-7

68. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ
Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia
N Engl J Med 1995; 333: 1301-1307

69. Standardinformation — Cerivastatin investigators
Standardinformation — Cerivastatin
Fournier, Pharma GmbH

70. Swan HSC, Forrester JS, Diamond G, Chatterjeel K, Parmley WW,
Hemodynamic spectrum of myocardial infarction and cardiogenic shock. A conceptual model
Circulation 1972; 45: 1097-1100

71. Szucs TD, Sokolovic E
Economic significance of heart failure. An overview of costs and economics of therapy
Herz 2000; 25(5):538-46

72. Teerlink JR, Goldhaber SZ, Pfeffer MA
An overview of contemporary etiologies of congestive heart failure
AM Heart J 1991; 121: 1852-1853

73. Wagner AH, Köhler T, Rückschloss U, Just U, Hecker M
Improvement of nitric oxide-dependent vasodilatation by hmg-coa reductase Inhibitors through attenuation of endothelial superoxide anion formation
Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000; 20: 61-69

74. Waters D, Hsue PY
What is the role of intensive cholesterol lowering in the treatment of acute coronary syndromes ?
Am J Cardiol 2001; 88 (Suppl J): 7J-16J

75. Waters D, Schwartz GG, Olsson AG
Commentary: The myocardial ischemia reduction with acute cholesterol lowering (MIRACL) trial: a new frontier for statins ?
Curr Control Trials Cardiovasc Med 2001; 2: 111-114

76. Weber KT
Extracellular matrix remodeling in heart failure
Ciculation 1997; 96: 4065-4082

77. Weisman HF, Bush DE, Mannisi JA, Weisfeldt ML, Healy B
Cellular mechanisms of myocardial infarct expansion
Circulation 1988; 78: 186-201

78. Wissler RW
Update on the pathogenesis of atherosclerosis
AM J Med 1991; 91 (Suppl. 1B): IB3S-IBP5

Danksagung

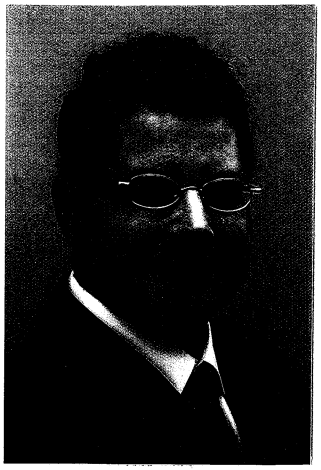
Für die Möglichkeit, an der Medizinischen Klinik I meine Dissertation zu schreiben, bin ich Herrn Prof. Dr. med. G. Ertl zu Dank verpflichtet.

Weiterhin schulde ich Herrn Dr. med. K. Hu Dank für die Überlassung des Themas und die optimale Betreuung der Arbeit.

Außerdem gilt mein Dank den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des kardiologischen Labors für alle geleistete Unterstützung und Beratung, Herrn Dr. med. K. Hu nochmals für die Durchführung der Operationen.

Herrn Dr. med. M. Nahrendorf danke ich für die Unterstützung bei der Infarktgrößenbestimmung und Frau M. Wiesler danke ich für die Anleitung zu Arbeiten in der Histologie.

German Schweizer
Lisenkamp 2
59071 Hamm
Tel: +49-2381-9439238
Email: mcschweizer@web.de



Lebenslauf

Vor- und Zuname:	German Schweizer
Geburtsdatum und –ort:	18.01.1976 in Buchen
Strasse und Wohnort:	Lisenkamp 2 in 59071 Hamm
Familienstand:	verheiratet mit Stephanie Schweizer geb. Pang
Staatsangehörigkeit:	deutsch
Konfession:	evangelisch
Eltern / Geschwister:	Vater: Paul Schweizer (Studiendirektor), 59 Jahre Mutter: Ingrid Schweizer (Oberstudienrätin), 57 Jahre Geschwister: Cornelius, Dipl.-Ing. für Geoinformatik Christoph, Student der Agrarwissenschaften
Schulbesuche:	1982 – 1986 Grundschule Hainstadt 1986 – 1995 Burghardt-Gymnasium in Buchen Erlangung der allgemeinen Hochschulreife
Wehr-/Ersatzdienst:	August 1995 – November 1995 Zivildienst beim DRK Buchen März 1996 – März 1997 Freiwilliges Soziales Jahr im Ev. Diakoniekrankenhaus Freiburg i. Breisgau
Studium:	SS 1997 – 18.11.2003 Studium der Humanmedizin an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg Nach WS 1998/1999 Physikum Nach WS 1999/2000 1. Staatsexamen Anschließend Beginn der med. Dissertation in der experimentellen Kardiologie der Universität Würzburg Nach SS 2002 2. Staatsexamen 1.Tertial (21.10.02-09.02.03) Dermatologie: Klinik und Poliklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten der Universität Würzburg 2. Tertial (10.02.03-01.06.03) Chirurgie: Chirurgische Universitätsklinik Würzburg 3. Tertial (02.06.03-21.09.03) Innere: Gesundheitszentrum Fricktal, Schweiz 3. Staatsexamen am 18.11.2003 erfolgreich bestanden
Anstellung:	01.03.04-31.10.05 AIP/Assistenzarzt der Abteilung der Inneren Medizin im St.Clemens Hospital in Geldern seit 01.11.05 Assistenzarzt der Abteilung der Inneren Medizin im Evangelischen Krankenhaus Hamm

Hamm, den 04.12.2005

German Schweizer