

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München  
Klinikum rechts der Isar

(Direktor: Univ.- Prof. Dr. A. Schömig)

## **Effekt der Glykoprotein IIb/IIIa Rezeptor Blockade auf die Reperfusion des Infarktmyokards nach Rekanalisation des Infarktgefäßes**

**Rainer Huppmann**

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität  
München zur Erlangung des akademischen Grades eines  
Doktors der Medizin  
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.- Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. F.-J. M. Neumann
2. Privatdozent Dr. M. P. Gawaz

Die Dissertation wurde am 19.04.2001 bei der Technischen Universität München eingereicht  
durch die Fakultät für Medizin am 11.07.2001 angenommen.

<b>1</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>4</b>
1.1	Die Koronarthrombose, makro- bzw. mikroskopisches Korrelat des Myokard- infarktes .....	4
1.2	PTCA und Stenting zur Behandlung akut ischämischer Koronarsyndrome.....	5
1.2.1	Technik der PTCA .....	6
1.2.2	Akut Komplikationen nach erfolgreicher PTCA mit Stenting.....	6
1.2.3	Spätkomplikationen nach PTCA .....	9
1.3	Thrombozyten und deren Funktion im Zusammenhang mit akut ischämischen Koronarsyndromen .....	11
1.3.1	Elektronenmikroskopischer Aufbau .....	11
1.3.2	Primäre Hämostase durch Aktivierung von Thrombozyten .....	13
1.4	Der Antikörper Abciximab (ReoPro®).....	16
1.4.1	Aufbau eines menschlichen Antikörpers .....	16
1.4.2	Entwicklung von Abciximab .....	17
<b>2</b>	<b>Zielsetzung dieser Studie.....</b>	<b>20</b>
<b>3</b>	<b>Material und Methoden .....</b>	<b>20</b>
3.1	Studiendesign .....	20
3.2	Studienprotokoll.....	22
3.3	Die intrakoronare Flußmessung.....	24
3.3.1	Physikalische und technische Grundlagen .....	24
3.3.2	Durchführung der Flußmessung.....	28
3.3.3	Endpunkte.....	29
3.4	Statistik.....	29
<b>4</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>29</b>

4.1	Studienpopulation .....	29
4.2	Fehlende Werte.....	32
4.3	Ergebnisse der intrakoronaren Flußmessung in der Infarktarterie .....	33
4.4	Ergebnisse der klinischen Beobachtung unserer Patienten .....	38
<b>5</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>38</b>
5.1	Klinische Ergebnisse.....	38
5.1.1	Reverschlußrate unter Abciximab.....	38
5.1.2	Kardiogene Ereignisse während des Beobachtungszeitraumes.....	39
5.1.3	Abciximab und Restenose.....	39
5.2	Die Erholung des koronaren Flusses im Infarktgebiet.....	39
5.2.1	Grundlegende Überlegungen .....	39
5.2.2	Vergleich früherer Studien mit unseren Ergebnissen .....	43
5.2.3	Interpretation unserer Flußmessungen .....	49
5.3	Die Erholung der linksventrikulären Funktion.....	50
5.4	Potentielle Mechanismen der beobachteten Abciximab-Wirkung.....	51
<b>6</b>	<b>Limitationen dieser Studie.....</b>	<b>52</b>
<b>7</b>	<b>Ausblick .....</b>	<b>53</b>
<b>8</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>54</b>
<b>9</b>	<b>Referenzen: .....</b>	<b>54</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Die Koronarthrombose, makro- bzw. mikroskopisches Korrelat des Myokardinfarktes

Nach heutiger Vorstellung entwickelt sich ein akuter Myokardinfarkt zumeist aus einer bereits bestehenden, stenosierenden koronaren Gefäßplaque, deren Intimaüberzug durch Scherbelastung oder andere Irritationen an einer oder mehreren Stellen einreißt ("fokale Plaqueruptur"). An dieser Stelle liegt thrombogenes, subendotheliales Gewebe frei, was dazu führt, daß sich dort ein Thrombus bilden kann. Dieser kann bei ausreichender Größe die Koronararterie verschließen oder so weit verengen, bis das distal versorgte Myokard ischämisch und schließlich nekrotisch wird (18). Den angiographischen Beweis für diese pathophysiologischen Vorgänge konnte 1980 erstmals DeWood et al. erbringen, nachdem bei der großen Mehrheit der untersuchten Patienten mit akutem transmuralen Infarkt eine obstruktive Koronarthrombose als Ursache des Herzinfarkts zu erkennen war (47). Somit war eine Jahrzehnte währende Diskussion über die eigentliche Ursache des Myokardinfarktes beendet (8).

Ein primär embolischer Verschuß, wie er im Rahmen einer arteriellen Verschußkrankheit häufig als Ursache einer akuten peripheren Ischämie angesehen wird, spielt bei der Pathogenese des Herzinfarktes kaum eine Rolle.

In Tierversuchen mit Hunden registrierte man bereits 20 bis 30 Minuten nach Okklusion einer Koronararterie irreversible Herzmuskelzellschäden (72). Auch ein Blutfluß von dauerhaft weniger als 25% der Norm bedingt bereits eine irreversible Schädigung der Myozyten (23).

Trotz dieser ausgeprägten Empfindlichkeit des Herzmuskels gegenüber Ischämie konnte gezeigt werden, daß eine erlangte Reperfusion innerhalb der ersten sechs Stunden nach Schmerz- und somit Ischämiebeginn eine fortschreitende Herzmuskelschädigung reduzieren konnte (24).

Zahlreiche Studien konnten aufzeigen, daß eine möglichst rasche, vollständige sowie langfristige Wiederherstellung des Blutflusses im Bereich der Ischämie noch lebensfähiges Myokard rettet, das Infarktareal begrenzt und die Überlebensrate der Patienten verbessert

(6,46,48,65,69,73). Dennoch gibt es auch Hinweise darauf, daß die Reperfusion ischämischen Gewebes einen zusätzlichen Schaden für das betroffene Myokard darstellen kann (Theorie des „reperfusion injury“) (8,37,43,50,49). Dieser „reperfusion injury“ kann nach Hearse und Bolli in vier Aspekte eingeteilt werden (37):

1. Reperfusionarrhythmien, innerhalb kürzester Zeit nach Revaskularisierung der verschlossenen Arterie, treten häufiger bei sehr frühzeitiger Reperfusion auf.
2. „Myocardial stunning“ als vorübergehende prolongierte voll reversible Kontraktions- und Stoffwechselstörung des Myokards nach Ischämie. Sie tritt auch auf, wenn kein tödlicher Zellschaden eingetreten ist und hält Stunden bis hin zu mehreren Tagen an.
3. Tödlicher Reperfusionsschaden: zusätzlicher Zelltod vor allem durch suboptimale Reperfusion. Ob diese Form des Reperfusionsschadens auftritt ist umstritten.
4. Beschleunigter Ablauf der Nekrose: Manche Autoren betrachten das „no-reflow“ Phänomen, bei dem es als Zeichen des Mikrozirkulationsschadens zu einer ungleichmäßigen Reperfusion des Ischämiegebietes kommt, als einen Teilaspekt des Reperfusionsschadens (siehe auch Kapitel 5.2.1.2).

Trotz des in seinen Details umstrittenen Reperfusionsschadens sollte die Reperfusion immer als primäres Ziel in der Behandlung des akuten Herzinfarktes angesehen werden (6,69,73). Dies nicht nur, weil der Nutzen einer zeitigen Reperfusion erwiesen ist. Auch ist es umgekehrt noch nicht gelungen, den Beweis anzutreten, daß eine zeitige Reperfusion im akuten Myokardinfarkt irreversible Schäden verursacht (37). Selbst eine zur Rettung von Infarktgewebe zu späte Reperfusion kann eine weitere Ausdehnung des Infarktgebietes, sowie die Entwicklung bestimmter Komplikationen, wie die Ausbildung eines Herzwandaneurysmas, verhindern (37).

## **1.2 PTCA und Stenting zur Behandlung akut ischämischer Koronarsyndrome**

Im Vergleich mit der medikamentösen Fibrinolysetherapie (t-PA = tissue plasminogen activator oder Streptokinase) bietet die sofortige perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) in der Versorgung von Patienten mit akutem Myokardinfarkt häufig ein besseres Ergebnis (bessere Wiederherstellung der Gefäßdurchgängigkeit, bessere linksventrikuläre Funktion) bei insgesamt weniger Komplikationen (weniger Blutungen, weniger Reinfarkte) (6,19,35,36,73,78). Die vielen Kontraindikationen zur Lysetherapie schränken deren Einsatz zusätzlich ein. Als absolute Kontraindikationen für die Lysetherapie gelten manifeste Blutung,

frühere Hirnblutung, Verdacht auf Aortendissektion, prolongierte Reanimation mit Herzdruckmassage, Schädelhirntrauma, art. Blutdruck > 200/120 mmHg, sowie bekannte allergische Reaktionen auf Thrombolytika. Dies führt heutzutage dazu, daß nur bei einer begrenzten Anzahl von Patienten eine Indikation zur Lysetherapie überhaupt gestellt und vertreten werden kann (50). Dabei muß aber auch bedacht werden, daß nicht in jedem Akutkrankenhaus die zur Durchführung einer PTCA benötigten Einrichtungen mit entsprechend geschultem Personal (Herzkatheterlabor, notfallmäßige Bypasschirurgie) zur Verfügung stehen können (53). Die flächendeckend gute Verfügbarkeit der medikamentösen Lyse rechtfertigt somit weiterhin unter entsprechenden Umständen deren Einsatz.

### 1.2.1 Technik der PTCA

Der, bei der PTCA eingeführte und über dem Stenose- bzw. Verschlussgebiet aufgedehnte Ballon verlagert den meist lipidhaltigen, atheromatösen Plaqueinhalt und dessen thrombotische Auflagerungen tief in die Gefäßwand hinein. Dabei reißt im Regelfall die Gefäßintima ein (Dissektion) und kann sich, ebenso wie die Plaque selbst, von der darunter liegenden Media lösen (53). Media und Adventitia werden gedehnt, wobei sich häufig eine aneurysmatische Weitung auf der der Plaque gegenüberliegenden Seite einstellt. Der primäre Dilatationserfolg (heutzutage > 90% (53)) wird, wenn indiziert, mit einem Stent gesichert, um das Auftreten von Restenosen zu reduzieren (30,67,68). Vergleicht man die primäre Angioplastie mit der Platzierung von Koronarstents bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, so gibt es Hinweise darauf, daß die Reinfarktrate und Notwendigkeit einer Revaskularisierung bei der Versorgung mit Stents niedriger sind als bei der primären Angioplastie (74).

Trotz zahlreicher Verbesserungen in Kathetertechnik, Bildgebung und inzwischen langjähriger Erfahrung der Untersucher, kommt es bei der Akut-PTCA und Stenting der Koronararterien immer noch relativ häufig zu Komplikationen (20). Man unterscheidet Komplikationen, die während oder kurz nach erfolgreicher PTCA mit Stenting auftreten, von Komplikationen, die sich durch Beeinträchtigung des Langzeitresultats bemerkbar machen.

### 1.2.2 Akut Komplikationen nach erfolgreicher PTCA mit Stenting

Durch PTCA verursachte koronar-arterielle Gefäßspasmen oder Koronararterienruptur sind inzwischen seltene Komplikationen. Gefäßspasmen können durch medikamentöse Prophylaxe mittels Kalziumkanalblockern und/oder Nitroglycerin erfolgreich verhindert werden.

Demgegenüber sind Akutverschlüsse von Koronararterien, die sowohl während, als auch kurz nach Intervention entstehen nicht allzu selten. Dies geschieht bei ca. 4-8% der Patienten, wobei das Auftreten dieser Komplikation sehr schwierig vorherzusagen ist (20). Nachfolgend seien verschiedene Faktoren erwähnt, die das Auftreten eines abrupten Gefäßverschlusses begünstigen sollen:

- Als klinische Variablen gelten das weibliche Geschlecht, die instabile Angina pectoris und eine Mehrgefäßerkrankung (53),
- als anatomische Faktoren: der angiographisch sichtbare Thrombus, die exzentrische oder verkalkte oder an einer Aufzweigung liegende Stenose, sowie verschiedene andere anatomische Gegebenheiten(53).
- Ein weiterer wichtiger Aspekt liegt im Auftreten einer ausgedehnten, durch den Ballon verursachten, intimalen Dissektion, welche durch freiwerdendes subintimales, thrombogenes Material eine Plättchenadhäsion und -aggregation einleitet (20,53),
- des weiteren Vasokonstriktionen sowie Blutunterspülungen im Bereich der Media, vor allem, wenn die PTCA nach einer Lysetherapie durchgeführt wurde (31).

Verschiedene Studien (EPIC, EPILOG, CAPTURE) (10,25,26,67,76) konnten zeigen, daß eine Therapie mit Abciximab, die die Plättchenadhäsion und -aggregation weitestgehend verhindern kann, zu einer signifikanten Verbesserung der periinterventionellen Reverschlußraten führt:

So ergaben sich in der 30 Tage Nachuntersuchung (mit den Endpunkten: Tod, MI oder notfallmäßige Revaskularisierung) bei diesen drei Studien signifikant bessere Resultate mit Abciximab als mit Placebo (Tabelle 1, Seite 8):

Diese klinischen Daten stützen die theoretischen und experimentellen Untersuchungen, die das Entstehen eines akuten Verschlusses postinterventionell vor allem auf eine initiale Thrombozytenadhäsion und -aggregation zurückführen (18,53).

Tab. 1. Kardiale Komplikationen im postinterventionellen 30 Tage Intervall,  
Studienüberblick (1)

Studie	Einschlußkriterien	Placebo		Abciximab		p-Wert
		Studienteilnehmer	kombinierter Endpunkt von Tod, MI, notfallmäßige Revaskularisierung	Studienteilnehmer	kombinierter Endpunkt von Tod, MI, notfallmäßige Revaskularisierung	
EPILOG (25)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• instabile A.p.</li> <li>• AMI</li> <li>• angiographisch beurteilte Hochrisiko-Patienten</li> </ul>	N = 696	N = 89 (12,8%)	N = 708	N = 59 (8,3%)	0,008
EPILOG (26)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• elektive oder NotfallPTCA</li> <li>• ausgeschlossen AMI und instabile A.p.</li> </ul>	N = 939	N = 109 (11,7%)	N = 918	N = 49 (5,4%)	<0.001
CAPTURE (10)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit instabiler A.p</li> </ul>	N = 635	N = 101 (15,9%)	N = 630	N = 71 (11,3%)	0,012

### 1.2.3 Spätkomplikationen nach PTCA

Die Hauptkomplikation nach erfolgreicher PTCA ist die Restenose, üblicherweise definiert als eine Verengung  $> 50\%$  des Lumendurchmessers an der zuvor erfolgreich dilatierten Stenose. Sie tritt bei etwa  $1/3$  der Patienten zum überwiegenden Teil innerhalb der ersten 6 Monate postinterventionell (53,76) auf und konnte im Gegensatz zum akuten Gefäßverschluß bisher leider kaum von einer medikamentösen Therapie beeinflusst werden (14,31,53). Es gibt zwar Hinweise darauf, daß eine Antiplättchentherapie mittels GP IIb/IIIa Blockade die klinische Restenose (also die Inzidenz von den Endpunkten Tod, Myokardinfarkt und notfallmäßige RePTCA beurteilt nach 6 Monaten post interventionem) günstig beeinflussen könnte (EPIC Studie (25)), doch weder die EPILOG- (26) noch die CAPTURE- (10) Studie konnten diesen Effekt bestätigen.

Im sechs Monats Verlauf beurteilten diese drei Studien das klinische Ergebnis nach dem kombinierten Endpunkt von Tod, Reinfarkt und jedweder Revaskularisierung (Tabelle 2, Seite 10).

Tab. 2. Kardiale Komplikationen im 6 Monats Intervall, Studienüberblick

Studie	Einschlusskriterien	Placebo		Abciximab		p-Wert
		Studienteilnehmer	kombinierter Endpunkt von Tod, MI, notfallmäßige Revaskularisierung	Studienteilnehmer	kombinierter Endpunkt von Tod, MI, notfallmäßige Revaskularisierung	
EPIC (25)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• instabile A.p.</li> <li>• AMI</li> <li>• angiographisch beurteilte Hochrisiko-Patienten</li> </ul>	N = 696	N = 244 (35,1%)	N = 708	N = 191 (27,0%)	0,001
EPILOG (26)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• elektive oder NotfallPTCA</li> <li>• ausgeschlossen AMI und instabile A.p.</li> </ul>	N = 939	N = 242 (25,8%)	N = 918	N = 204 (22,3%)	0.004
CAPTURE (10)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit instabiler A.p</li> </ul>	N = 635	N = 193 (30,4%)	N = 630	N = 193 (30,2%)	NS

NS = nicht signifikant

Die Ergebnisse dieser drei groß angelegten Studien relativieren somit die Aussicht mit einer GP IIb/IIIa Blockade durch Abciximab eine deutliche Reduktion der Restenoserate zu bewirken.

Bei der Entstehung der Restenose sind nach heutiger Erkenntnis zahlreiche Faktoren beteiligt:

Der Ausgangspunkt dieses komplexen Prozesses stellt die Verletzung von Endothel und tiefer liegenden Schichten der Arterienwand dar. Es kommt zur Freisetzung von thrombogenen, vasoaktiven und mitogenen Stoffen mit der Folge:

- einer intraluminalen Thrombenbildung und
- einer Initiierung einer Entzündungsreaktion und Aktivierung von Leukozyten und glatten Muskelzellen (53,59).

Ausgeschüttete Zytokine und Wachstumsfaktoren bewirken ihrerseits wiederum eine Stimulation der an der Entzündungsreaktion beteiligten Zellen. Glatte Muskelzellen verlassen ihren ursprünglichen Ort, die Media, verändern ihren Phänotyp vom Status der kontraktiven glatten Muskelzelle hin zu einem proliferativen und sekretorischen Zustand, und wandern in die Intima ein (Intimahyperplasie). Dort tragen sie zum fibrösen An- und Umbau der geschädigten Arterie bei. Das Arterienlumen verengt sich.

Patienten, die eine hämodynamisch wirksame Restenose entwickeln und symptomatisch werden, profitieren im allgemeinen von einer weiteren Intervention. Diese zweite Angioplastie bringt sogar weniger Akutkomplikationen mit sich, da das stenosierende Material diesmal hauptsächlich aus fibrösem Gewebe besteht und nicht, wie bei der ersten Dilatation, aus atheromatösem und somit stark thrombogenem Material. Es ist auch hier wieder mit einer Wahrscheinlichkeit von 65-70% mit einem guten Langzeitergebnis zu rechnen. (18,53).

### **1.3 Thrombozyten und deren Funktion im Zusammenhang mit akut ischämischen Koronarsyndromen**

Die menschlichen Thrombozyten sind dünne bikonvexe „Körperchen“. Sie sind im eigentlichen Sinne keine Zellen, da ihnen der Zellkern fehlt. Pro  $\mu\text{l}$  Blut findet man im Normalfall 150.000-350.000 Thrombozyten (9,28).

#### **1.3.1 Elektronenmikroskopischer Aufbau**

Man unterscheidet eine zentral gelegene Zone, das Granulomer von einer helleren dünnen peripheren Zone, dem Hyalomer.

### 1.3.1.1 Das Hyalomer

Hier finden sich keine Organellen. Vielmehr ist das Hyalomer elektronendurchlässig und erscheint somit im Elektronenmikroskop hell.

In der Nähe der Plasmamembran finden sich etwa 10-15 Mikrotubuli und Aktinfilamente. Im nicht-aktiven Zustand garantieren diese Mikrotubuli die diskoide Form der Thrombozyten. Bei Aktivierung der Thrombozyten bewirken Aktinfilamente des Hyalomers durch Kalzium getriggert eine kugelförmige Transformation mit Ausbildung von sogenannten Pseudopodien, welche ein Anheften des Thrombozyten an eine endotheliale Läsion ermöglichen.

### 1.3.1.2 Das Granulomer

Im Granulomer findet man vor allem Granula, mit deutlich unterschiedlichen Dichtewerten:

- Für unsere Überlegungen sind vor allen die „ $\alpha$ -Granula“ mit weniger dichtem Inhalt von Interesse. Sie enthalten unter anderem Fibrinogen, vWF, Thrombospondin, Fibronectin, P-Selektin, GP IIb/IIIa, Vitronectin.
- Man unterscheidet außerdem noch sogenannte „Dichtegranula“ mit elektronenmikroskopisch dichtem Inhalt. Sie enthalten ADP, ATP und Serotonin.
- Die dritte Kategorie ist uneinheitlich. Dazu gehören die Lysosomen und Peroxysomen, die zahlreiche Enzyme enthalten.

Degranulation bezeichnet den Prozeß der Verschmelzung der Granula mit der Plasmamembran. Dabei werden deren Inhaltsstoffe an der Thrombozytenoberfläche freigesetzt und können die Interaktion mit anderen Zellen und dem plasmatischen Gerinnungssystem steuern. Der Prozeß der Degranulation hat eine Aktivierung (siehe unten) der Thrombozyten zur Voraussetzung.

### 1.3.1.3 Kanalikuläre Systeme des Thrombozyten

Das “Surface Connecting System” wird auch, da es eine Verbindung zwischen Thrombozytenoberfläche und Zellinnerem darstellt, offenes kanalikuläres System genannt. Es hat vor allem zwei Funktionen:

- Einerseits werden Substanzen des umgebenden Milieus ins Zellinnere transportiert,

- andererseits erlangt die Thrombozytenoberfläche durch dieses kanalikuläre System eine deutliche Vergrößerung, was dem Austausch von Botenstoffen zu Gute kommt.

Das “Dense Tubular System” gibt bei Aktivierung des Thrombozyten unter anderem Kalzium frei, was zu der oben beschriebenen Transformation der Aktinfilamente und Pseudopodienausbildung führt (12).

### 1.3.2 Primäre Hämostase durch Aktivierung von Thrombozyten

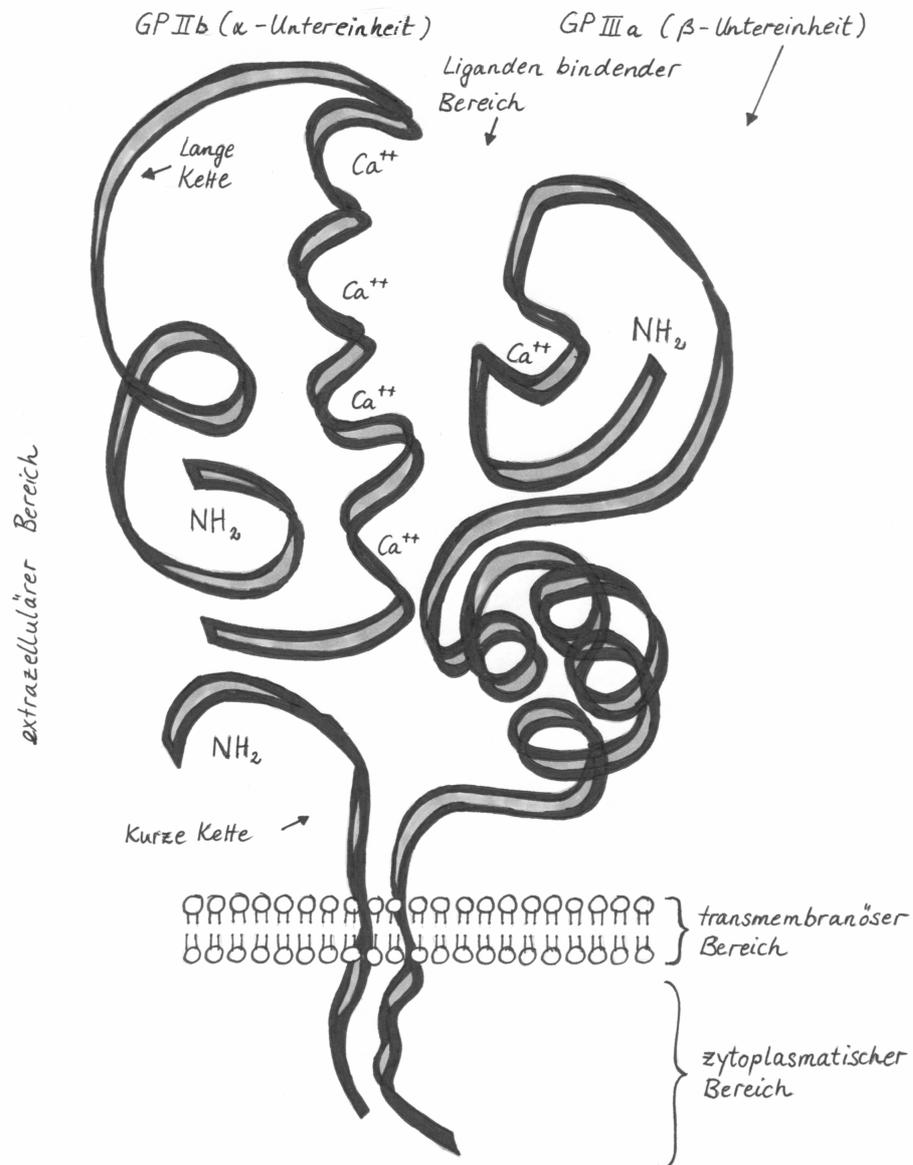
#### 1.3.2.1 Die Thrombozytenadhäsion

Kommt es im Laufe einer Arteriosklerose oder durch Gefäßdehnung während einer Angioplastie zu einer Verletzung oder Entfernung der schützenden Endothelauskleidung an Gefäßen, so werden ursprünglich subendothelial gelegene Strukturen freigelegt. Dort spielen der vWF und Kollagen eine sehr wichtige Rolle (71). Die Thrombozyten reagieren mit Adhäsion an die verletzte Arterienwand, wobei deren Membranrezeptor GP Ib-V-IX das entscheidende Bindeglied zum im Subendothel verankerten vWF darstellt. Gleichzeitig tritt im Rahmen der Thrombozytenaktivierung die oben erwähnte Formänderung der Thrombozyten mit Pseudopodienausbildung ein.

#### 1.3.2.2 Aufbau und Funktion des GP IIb/IIIa als wichtigster Faktor der Thrombozytenaggregation

Während der Adhäsion und damit Aktivierung der Thrombozyten kommt es durch die Transmitter ADP, Thrombin und Adrenalin (54) zu einer Konformationsänderung am GP IIb/IIIa Rezeptor auf der Thrombozytenoberfläche. Damit beginnt der nächsten Schritt der Hämostase, die Thrombozytenaggregation. Dieser Zusammenhang zeigt, welche Schlüsselfunktion dieser Rezeptor im Rahmen der Gesamtaufgabe der Blutstillung hat. Er ist mit 50.000-100.000 Exemplaren der am stärksten oberflächenexprimierte Rezeptor des Thrombozyten (34,45). Bis heute wurde kein Rezeptor auf irgendeiner anderen Zelle gefunden, der die Oberflächendichte dieses Rezeptors übertreffen würde (45). Er zählt zur Klasse der Integrine und war das erste Integrin, welches identifiziert wurde (Abb. 1, Seite 14).

Abb. 1. Oberflächenrezeptor GP IIb/IIIa



Integrine sind heterodimere Adhäsionsmoleküle, welche aus einer  $\alpha$ - und einer  $\beta$ -Untereinheit zusammengesetzt sind (63).

Der GP IIb/IIIa Rezeptor besteht aus einer  $\alpha$ IIb und einer  $\beta$ 3 Untereinheit und zählt somit zusammen mit dem Vitronektinrezeptor ( $\alpha$ V $\beta$ 3, CD 51/61) zur Untergruppe der  $\beta$ 3-Integrine (34). Während seine  $\beta$ -Untereinheit aus einer langen Polypeptidkette (145 kDa)

besteht, setzt sich die  $\alpha$ -Untereinheit aus einer langen und einer kurzen Polypeptidkette zusammen mit jeweils 125 kDa und 23 kDa, verbunden über eine Disulfidbrücke (34).

Elektronenmikroskopisch besitzt GP IIb/IIIa einen kugelförmigen Kopf mit zwei Endigungen, die aus der Thrombozytenmembran herausreichen (Abb. 1, Seite 14) (60). Einem kurzen transmembranösen Teil schließen sich jeweils die zytoplasmatischen Bereiche von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Kette an, denen die Aufgabe der Regulation des Rezeptors zugesprochen wird (“inside out signaling”) (62).

Seine Liganden erkennt GP IIb/IIIa unter anderem an der Aminosäuresequenz Arginin-Glycin-Asparagin (RGD). Diese RGD Bindungsstelle sitzt auf der  $\beta$ -Kette. Die  $\alpha$ -Kette weist eine weitere Bindungsstelle auf, welche für die Bindung von Fibrinogen mitverantwortlich ist, die KQAGDV-Sequenz (60).

Man kennt zwei Zustände zwischen denen der Rezeptor in kürzester Zeit wechseln kann, den hoch- und den niedrig-affinen Zustand. Bei einem nichtaktivierten Thrombozyten liegt der niedrig-affine Zustand des GP IIb/IIIa vor. Der Wechsel in den hochaffinen Zustand kann über zwei Wege erfolgen:

- Einerseits kann GP IIb/IIIa selbst im niedrigaffinen Zustand kleine Peptide, wie RGD oder KQAGDV binden, was die Konformationsänderung zur Folge hat,
- oder andererseits durch allgemeine Aktivierung der Zelle, z.B. rezeptorvermittelt durch Thrombin, eine Affinitätsmodulation in den hochaffinen Zustand erfahren (“inside-out-signaling”) (52,62).

### 1.3.2.3 Die Thrombozytenaggregation

Während man unter Adhäsion das Anheften der Thrombozyten an verletztes Endothel oder subendotheliale Strukturen versteht, geschieht bei der Aggregation eine Anlagerung weiterer Blutplättchen an bereits an der Gefäßwand fixierte Thrombozyten (71). Dabei kommt es zu ausgeprägter Degranulation mit massiver Freisetzung von Transmittern wie ADP und Chemotaxinen. Es folgt eine Aktivierung weiterer Thrombozyten, Leukozyten lagern sich in den entstehenden Thrombus ein (71). Enzyme der Koagulation (z.B. der Prothrombinkomplex) führen zu einer weiteren Vernetzung und Verfestigung durch Initiierung der Blutgerinnung.

Auch dieser Prozeß findet vor allem auf der Thrombozytenoberfläche statt, indem dort Prothrombin zu Thrombin umgewandelt wird (71).

In der Thrombozytenaggregation spielt GP IIb/IIIa eine zentrale Rolle. In seinem aktiven Zustand, also wenn die entsprechenden Bindungsstellen präsentiert werden kann GP IIb/IIIa lösliches Fibrinogen binden, inaktiv nur gebundenes. Dieses lösliche Fibrinogen bildet dann Brücken zwischen den einzelnen Thrombozyten aus und stabilisiert so deren Zusammenhalt (71).

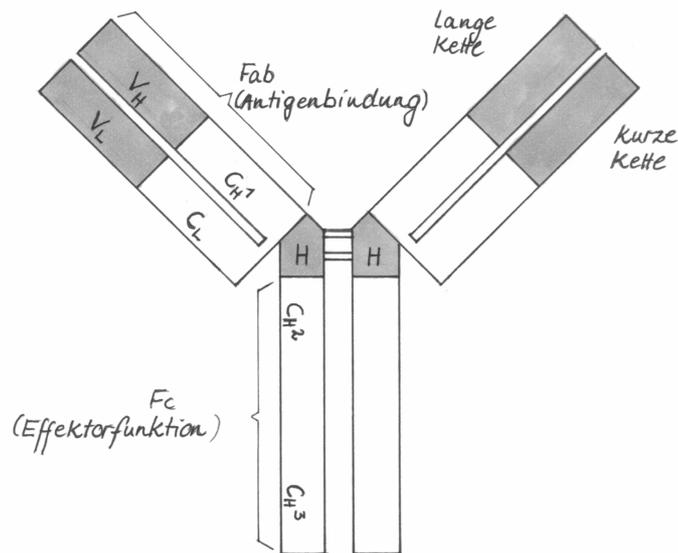
Obwohl bei der Thrombozytenadhäsion mehrere unterschiedliche Membranrezeptoren beteiligt sind, erfolgt die eigentliche Aggregation nahezu ausschließlich über Vermittlung von GP IIb/IIIa (13). Somit ist es verständlich, warum der Aktivitätsszustand von GP IIb/IIIa ganz wesentlich für die Ausbildung eines Thrombus von Bedeutung ist. Diese Tatsache stellt einen entscheidenden Ansatz für pharmakologische Modulationen des Aggregationsprozesses mit gezielter Verhinderung der Thrombusbildung und somit verbesserter Therapie akut ischämischer Koronarsyndrome dar.

## **1.4 Der Antikörper Abciximab (ReoPro®)**

### **1.4.1 Aufbau eines menschlichen Antikörpers**

Zwei lange und zwei kurze Polypeptidketten, über Disulfidbrücken miteinander verbunden, formen das typische "Y" eines menschlichen Antikörpers. Die zwei langen Ketten besitzen jeweils drei relativ konstante Regionen, zwei ( $C_{H2}, C_{H3}$ ) bilden das Fc Fragment, eine ( $C_{H1}$ ) sitzt auf dem Fab Schenkel, verbunden über eine sog. flexible Hingeregion und eine variable Region ( $V_H$ ). Die kurze Kette besteht aus einer konstanten Region ( $C_L$ ) und einer variablen Region ( $V_L$ ) (Abb.2, Seite 17). Die Fab Fragmente mit ihren variablen Regionen dienen der spezifischen Antigenbindung, während das Fc Fragment mit dem Komplementsystem und Oberflächenrezeptoren anderer Zellen wie Makrophagen interagiert und somit der Aktivierung von Abwehrmechanismen dient (21).

Abb. 2. Antikörper



#### 1.4.2 Entwicklung von Abciximab

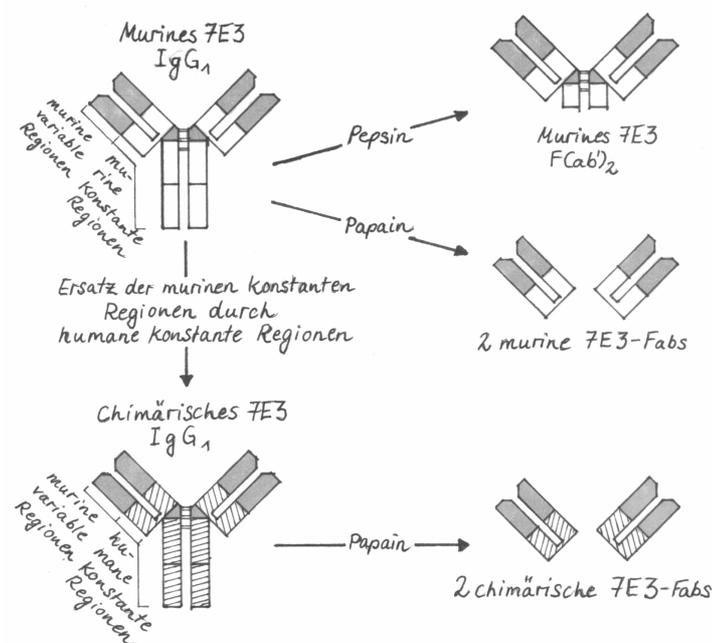
Anfang der achtziger Jahre gab es bereits zahlreiche Hinweise darauf, daß die Bindung von Fibrinogen an die Thrombozyten eine Schlüsselrolle in der Thrombozytenaggregation spielen dürfte. Durch Beobachtungen an Patienten mit hereditärer Glanzmann-Naegeli Thrombasthenie, denen die Glykoproteine GP IIb und IIIa der Thrombozyten fehlten, bekam man Einsicht in die Bedeutung von GP IIb/IIIa, denn diese Patienten neigten aufgrund mangelnder Thrombozytenaggregation zu Blutungen. Selbst unter Stimulation der Thrombozyten mit verschiedenen Agonisten konnte bei diesen Patienten keine Aggregation der Blutplättchen ausgelöst werden (16).

Die Arbeitsgruppe um Barry S. Coller immunisierte daraufhin Mäuse mit intakten menschlichen Thrombozyten und gewannen so mehrere verschiedene Antikörper, die mit GP IIb/IIIa reagierten. Darunter wählten sie den potentesten Antikörper, 10E5, aus, mit dem sie aufzeigen konnten, daß er weder an GP IIb noch an GP IIIa alleine bindet, sondern nur an den Komplex GP IIb/IIIa (komplex-abhängige Hypothese). Für Tierversuche eignete sich 10E5 jedoch nicht, da er nur mit Primaten-, nicht aber mit Hunde-, Schweine-, oder Hasenthrombozyten interagierte. Nachdem Primatenversuche jedoch nicht im geforderten Maße

durchführbar waren, ging man dazu über, weiterführende Versuche vor allem mit 7E3 aus dem ursprünglich identifizierten Antikörperpool anzustellen (14).

Wegen Bedenken, das murine Fc Fragment könnte von menschlichen Makrophagen erkannt und somit der Antikörper eliminiert werden, spaltete man den murinen Antikörper mit Pepsin in  $F(ab')_2$  Fragmente. Gegenüber den kleineren Fab Fragmenten erhoffte man sich eine bessere Affinität zu GP IIb/IIIa sowie eine langsamere renale Elimination (14). Nachfolgende Studien ergaben jedoch nur geringe Unterschiede im Sicherheitsprofil und in der Pharmakokinetik zwischen  $F(ab')_2$  und dem kleineren Fab, was dazu führte letzteres mit dem Ziel des klinischen Einsatzes weiterzuentwickeln (16). Man versprach sich vom kleineren Fab eine noch geringere Antigenität. Um das immunogene Potential dieses Antikörperfragmentes weiter zu senken, wurden gentechnologisch chimärische (von unterschiedlicher genetischer Herkunft) human-murine 7E3 Zelllinien hergestellt, die Antikörper produzierten, bei denen die variablen Regionen nach wie vor muriner Natur waren, die konstanten Regionen aber humane und somit weniger fremde Peptidstrukturen aufwiesen. Diese kompletten Antikörper spaltete man mit Papain in zwei chimärische 7E3-Fabs (Abb.3, Seite 18). In vitro-Studien erbrachten dabei keine Unterschiede bezüglich der Bindung von c7E3-Fab an den Thrombozytenrezeptor GP IIb/IIIa.

Abb.3. Entwicklung von Abciximab (c7E3)



Mit der Veröffentlichung der Ergebnisse der EPIC („Evaluation of 7E3 for Prevention of Ischemic Complications“) begann die Ära der Glykoprotein IIb/IIIa Blockade in der Kardiologie. Neben Abciximab gibt es inzwischen zwölf weitere Präparate, die ebenso Glykoprotein IIb/IIIa blockieren, welche sich zur Zeit in klinischer Erprobung der Phase II oder III befinden oder bereits zugelassen sind (1). Neben der bisherigen intraarteriellen oder intravenösen Applikation werden auch zahlreiche orale Gp IIb/IIIa Rezeptorblocker erprobt.

Im Januar 1999 waren von der FDA folgende Fibrinogenrezeptorantagonisten zugelassen (Tabelle 3, Seite 19) (15,75):

Tab. 3. Fibrinogenrezeptorantagonisten

Antagonist	Abciximab	Integrilin	Tirofiban
Substanzklasse	Antikörper	Peptid	Peptidomimetikum
Hersteller	Centocor, Inc., Malvern, PA, USA	COR Therapeutics, South San Francisco, USA	Merck Research Laboratories, West point, USA
Molekulargewicht	47000	800	500
Applikation	i.v.	i.v.	i.v.
Reversibilität	langsam	schnell	schnell
Halbwertszeit			
im Serum	kurz	lang	lang
am Rezeptor	lang	kurz	kurz

C7E3 (Abciximab), Handelsname ReoPro®, ist November 1994 in Schweden, einen Monat später auch in den Vereinigten Staaten und der Europäischen Union zugelassen worden. Be-

reits im Dezember 1995 konnten aufgrund positiver Zwischenergebnisse zwei große Abciximab-Anwendungsstudien (EPILOG und CAPTURE) vorzeitig beendet werden (57).

## **2 Zielsetzung dieser Studie**

Eine vollständige Reperfusion ischämischen Myokards hängt nicht nur von dem Resultat der Angioplastie, sondern auch vom Zustand der distalen Mikrozirkulation ab. Beide Aspekte sind für die Erholung ischämischen Myokardgewebes und somit für die Wiedererlangung einer optimalen linksventrikulären Funktion von entscheidender Bedeutung (39-42,51).

In dieser Arbeit sollen zwei periinterventionelle Therapien, Heparin allein vs. niedrig dosiertem Heparin zusammen mit Abciximab, bezüglich ihrer Auswirkungen auf die Erhaltung der Koronardurchblutung im rekanalisierten Gefäß verglichen werden.

Ob der neue Therapieansatz mit Abciximab auch meßbare Verbesserungen bezüglich der linksventrikulären Funktion und des klinischen Ergebnisses mit sich bringt, sollte mitunter sucht werden.

## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Studiendesign**

In diese Studie wurden 200 Patienten (davon 102 Patienten mit Abciximab und 98 Patienten mit herkömmlich dosierter Heparintherapie) mit akutem Myokardinfarkt eingeschlossen, bei denen innerhalb der ersten 48 Stunden nach Beginn der Symptomatik eine PTCA mit Stent-Einlage durchgeführt wurde.

Die Studie wurde an zwei Zentren, dem Klinikum rechts der Isar und dem Deutschen Herzzentrum München, beides Kliniken der Technischen Universität München, durchgeführt. Patienten wurden zu jeder Tag- und Nachtzeit, also auch außerhalb der Routinearbeitszeiten eingeschlossen, um einer Selektion bezüglich des Patientengutes oder der Untersucher vorzubeugen.

Alle in Frage kommende Patienten wurden über die Studie aufgeklärt und um ihr Einverständnis gebeten. Die Randomisierung erfolgte mithilfe verschlossener Briefumschläge. Als einfach blind ausgelegte Studie war den behandelnden Ärzten und dem Pflegepersonal die Art

der medikamentösen Therapie bekannt, die Patienten selbst wußten jedoch nicht, welcher Therapiegruppe sie angehörten.

Diese klinische Studie wurde nach Überprüfung und Genehmigung durch das Ethik Komitee entsprechend der Erklärung von Helsinki durchgeführt.

Die Einschlusskriterien waren:

- a) typische Angina pectoris Beschwerden, die länger als 30 Minuten anhielten
- b) Koronarveränderungen, die für eine PTCA mit Stent Implantation geeignet erschienen
- c) ST-Strecken-Hebungen von mindestens 1mm in zwei oder mehreren benachbarten EKG-Ableitungen
- d) ein Creatinkinaseanstieg auf mindestens den dreifachen Normwert bei gleichzeitig erhöhtem MB-Isoenzym-Anteil
- e) ein frisch thrombotischer Koronararterienverschluß.

Aufgenommen wurden Patienten, wenn sie die Kriterien a) und b) und mindestens ein Kriterium aus den Punkten c) - e) erfüllten.

Als Ausschlußkriterien galten:

- Unvermögen, eine schriftliche Zustimmung nach Aufklärung (beispielsweise bei Bewußtseinstäubung, Unmündigkeit) zu leisten
- Anamnese einer Vaskulitis
- chronische Steroideinnahme
- bekannte hämorrhagische Diathese
- sonstige Kontraindikationen für verwendete Medikamente.

### 3.2 Studienprotokoll

Bei Aufnahme in der Klinik erhielten alle Patienten mit gesichertem Myokardinfarkt 5.000 I.E. Heparin und 500 mg Aspirin i.v.. Sobald die Entscheidung getroffen war, eine PTCA mit Stentimplantation durchzuführen, wurden die Patienten einer der beiden oben erwähnten Therapiegruppen zugeteilt.

Nachdem ein arterieller Zugang in der Leiste geschaffen war, erhielten Patienten der Abciximab-Gruppe zuerst einen Bolus von 0,25 mg pro kg KG Abciximab, gefolgt von einer zwölf-stündigen Infusion mit 10 µg Abciximab pro Minute. Zusätzlich zu den initialen 5.000 I.E. wurde in dieser Gruppe weitere 2.500 I.E. Heparin intraarteriell appliziert.

Wurde hingegen ein Patient der alleinigen Heparintherapie zugeteilt, verabreichte man im Anschluß an die bereits intravenös applizierten 5000 I.E. weitere 10.000 I.E. Heparin intraarteriell, sodaß in dieser Gruppe eine Gesamtdosis von 15.000 I.E erzielt wurde. Nach Entfernen der Schleuse wurde eine Heparininfusion mit stündlich 1.000 I.E. für zwölf Stunden durchgeführt.

Zur Minimierung von Blutungskomplikationen wurde die Schleuse frühzeitig entfernt, nachdem eine partielle Thromboplastinzeit von unter 60 Sekunden erreicht war, gefolgt von einer sorgfältigen manuellen Kompression an der Punktionsstelle in der Leiste für mindestens 30 Minuten mit anschliessendem zirkulären Kompressionsverband. Die Gerinnungsparameter wurden engmaschig kontrolliert.

War nach Stentimplantation ein Restthrombus nach wie vor angiographisch sichtbar und verhinderte einen ausreichenden koronaren Blutfluß, so durfte bei Patienten aus der Kontroll-Gruppe Abciximab verabreicht werden, um einem drohenden akuten Verschuß zuvorzukommen. Dies war ebenso erlaubt bei einer nach Dilatation weiterhin bestehenden Lumen-einengung von mehr als 50% des Gefäßquerschnitts.

Von einer nicht ausreichenden Koronardurchblutung ging man analog zu anderen Studien bei einem TIMI Grad < 2 aus (Tabelle 4, Seite 23)(5,11).

Tab 4. Einteilung der Koronardurchblutung aus Thrombolysis in Myocardial Infarction Trial (5,11)

TIMI Grad 0	TIMI Grad I	TIMI Grad 2	TIMI Grad 3
unzureichende Reperfusion		erfolgreiche Reperfusion	
komplette Okklusion	minimale Perfusion	partielle Perfusion	komplette Perfusion
kein Kontrastmittel distal der Läsion	Kontrastmittel durchdringt die Okklusion	partielle oder verzögerte An- und Abflutung von Kontrastmittel	normale An- und Abflutung von Kontrastmittel

Um arterielle Koronarspasmen zu verhindern, verabreichten wir bei beiden Gruppen unmittelbar nach erfolgreicher Ballondilatation einen intrakoronaren Bolus von 0,2 mg Nitroglycerin. Daraufhin wurden in üblicher Technik die Stents plaziert (68).

Postinterventionell wurden beide Gruppen gleichermaßen zusätzlich antithrombotisch therapiert: Ticlopidin 250 mg zwei mal täglich über vier Wochen und Aspirin 100 mg zwei mal täglich während des gesamten Beobachtungszeitraumes dieser Studie.

Unmittelbar nach der Abschluß der Intervention wurden die koronaren Flußgeschwindigkeiten gemessen (Kapitel 3.3.2) und als ein Teilaspekt unserer Studie eine linksventrikuläre Angiographie in einer Ebene angefertigt. Letztere diente dazu, die Erholung der linksventrikulären Funktion zu analysieren und zu dokumentieren.

Eine klinische Nachbeobachtung für 30 Tage sollte Auswirkungen der Therapie auf den Frühverlauf nach Infarkt erfassen. Diese Arbeit hat sich jedoch auf die Erhebung und Analyse der koronarer Durchblutung konzentriert. Bei der Interpretation der Resultate sollen aber die linksventrikuläre Funktion und die klinischen Daten miteinbezogen werden.

### 3.3 Die intrakoronare Flußmessung

#### 3.3.1 Physikalische und technische Grundlagen

##### 3.3.1.1 Der Doppler-Effekt

Der von uns verwendete Dopplerdraht liegt idealerweise ortskonstant in einem sich mit unterschiedlicher Geschwindigkeit bewegendem, mehr oder weniger in seiner Zusammensetzung homogenem Schallausbreitungsmedium, dem Blut.

Das Blut als schalltragendes Medium entfernt sich von der Schallquelle. Es kommt somit unmittelbar nach Schallausstrahlung zu einer Frequenzerniedrigung im sich bewegendem Medium.

An der Erfassung der Frequenzerniedrigung bezogen auf die ausgesandte Frequenz sind mehrere physikalische Phänomene beteiligt, wie sie sich auch die herkömmliche Bildgebung in der Medizin mittels Sonographie zu Nutze macht: Die Streuung an Gegenständen und die Reflexion als Sonderfall der Streuung dürfte den entscheidenden Anteil an der Berechnung des koronaren Flusses und an dessen bildlicher Darstellung ausmachen. Im Blut dürften für Reflexion und Streuung vor allem dessen korpuskulären Anteile von Bedeutung sein. Weiteren Einfluß haben die Beugung der Wellen an Grenzflächenübergängen und die Absorption im schalltragenden Medium selbst. Die beiden letzten Effekte verschlechtern jedoch die empfangene Signalqualität, so daß sich Signalrauschen und Signalabschwächung bemerkbar machen.

Die zurückgeworfenen Schallwellen können bezüglich Ihres Frequenzspektrums analysiert werden, und es kann eine Aussage getroffen werden, mit welcher Geschwindigkeit sich das untersuchte Medium bewegt. Dabei muß jedoch bedacht werden, daß die korpuskulären Anteile des Blutes während der Schallwellenreflexion an ihrer Oberfläche auch als sich vom Empfänger, dem piezoelektrischen Kristall, wegbewegende Sender angesehen werden müssen. Es kommt somit zu einer doppelten Frequenzerniedrigung (33).

##### 3.3.1.2 Der Einsatz in der Klinik

In den 70er Jahren wurden erstmals mit der Dopplertechnologie bestückte Kathetersysteme von Benchimol (56) und später auch von Hartley und Cole (17,55) eingesetzt. Von da an wurden die Systeme so weit verfeinert, daß inzwischen sehr kleine und somit auch für die schwie-

rigen koronaren Verhältnisse einsetzbare Katheter den Einzug in die Kliniken geschafft haben. Es ist nun möglich auch am wachen Patienten koronare Flußmessungen durchzuführen.

An der Spitze heutiger Kathetersysteme sitzt ein piezoelektrischer Kristall, der im Frequenzbereich von 12-15 MHz sowohl als Sender als auch als Empfänger gepulster Ultraschallwellen dient. Heutzutage wird die Blutgeschwindigkeit ca. 5 mm hinter der Katheterspitze von einem meist 30°-breitem Ultraschallstrahl untersucht (38). Diese Katheter sind wie normale Führungsdrähte dank ihrer flexiblen Spitze steuerbar, so daß auch kleinere Abzweigungen von Koronarästen sondiert werden können.

Der Einsatz moderner Kathetersysteme eröffnet dem Untersucher inzwischen vielfältige Möglichkeiten. So kann man nun über einen bestimmten Zeitraum nach Reperfusion eines ischämischen Gebietes die Blutgeschwindigkeit und ihre Veränderungen beobachten.

Es können häufig für die verschiedenen Vorgänge jeweils typische Flußmuster erfaßt werden (4). Beispielsweise kann eine plötzliche Verschlechterung des postinterventionellen Blutflusses durch beginnende Thrombosierung des Blutgefäßes rasch erkannt werden und Gegenmaßnahmen können rechtzeitig eingeleitet werden. Anderson et. al. aber auch andere Arbeitsgruppen konnten dadurch zum Beispiel eine beginnende Thrombozytenaggregation mit distaler Embolisierung und deren Auflösung durch Gabe eines monoklonalen GPIIb/IIIa Rezeptor-antagonisten dokumentieren (4). Ebenso ist es möglich den Blutfluß vor und nach Angioplastie zu bestimmen, um den Erfolg einer interventionellen Maßnahme einzuschätzen.

Doucette et al. konnten in mehreren experimentellen Ansätzen sowohl mithilfe von in vitro wie in vivo-Studien zeigen, daß der Doppler Führungsdraht die detaillierte Erfassung von Geschwindigkeitsspektren in Koronararterien erlaubt. Veränderungen im Blutfluß ( $\Delta v$ ) werden linear wiedergegeben (22). Vor allem dieser lineare Zusammenhang in einem großen Meßbereich kam unserer intrakoronaren Flußmessung mit dem Dopplerverfahren zugute, da wir ja vor allem Durchblutungsveränderungen zwischen zwei verschiedenen Messungen miteinander vergleichen wollten und somit nicht den absoluten Blutfluß berechnen mußten. Letzterer kann auch mit dem Dopplerverfahren nur bedingt und unter Annahme etlicher Voraussetzungen (z.B. streng parabolische Verteilung der Flußgeschwindigkeiten über dem Gefäßquerschnitt) ermittelt werden (22). Für unsere Fragestellung, inwiefern sich der Fluß nach zwei Wochen verändert hat, waren die im Gefäßlumen gemessenen durchschnittlichen Maximalgeschwindigkeiten (average peak velocities = APV) somit durchaus geeignet.

Bei unserer Studie kamen das FloMap<sup>®</sup> Ultraschall-Dopplergerät (Cardiometrics, Inc., Mountain View, California, USA), an dem ein 0,014 inch (= 0,36 mm) FloWire<sup>®</sup> (Cardio-metrics, Inc.) angeschlossen wurde, zum Einsatz.

Im real-time Verfahren wird bei diesem Gerät das Dopplerfrequenzspektrum via Fast Fourier Transformation analysiert. Diese Frequenzverschiebungen ( $\Delta f$ ) werden mit der folgenden Dopplergleichung in die entsprechenden Flußgeschwindigkeiten ( $v$ ) umgerechnet und als fortlaufende Flußkurven auf dem Monitor zur Darstellung gebracht:

$$\Delta f = \frac{2f_0 v \cos \Theta}{c} \quad (22),$$

mit  $\Theta$  = Einfallswinkel des Ultraschallstrahles zum Blutstrom. Bei korrekter Lage des Dopplerdrahtes ist  $\Theta = 0$ .

Die von uns zur späteren Auswertung während der Flußmessung ermittelten Parameter seien kurz erläutert:

- **IPV** [cm/s] = instantaneous peak velocity. Mit Hilfe eines sog. IPV-Algorithmus kann das Gerät aus dem Frequenzspektrum die momentane maximale Flußgeschwindigkeit errechnen, vorausgesetzt das erhaltene Signal ist ausreichend gut. Die obere Umhüllung der Flußkurve entspricht der graphischen Darstellung des momentan stärksten Flusses, der IPV.

Fehler können sich dabei daraus ergeben, daß das Meßsignal ein schlechtes Signal / Rausch-Verhältnis aufweist, was sich als unscharfes Flußbild bemerkbar macht. Dann sind IPV und alle weiteren Flußparameter nicht korrekt verwertbar. Man spricht von einem guten Signal / Rausch-Verhältnis bei Werten  $> 20$  dB (22).

- **APV** [cm/s] = average peak velocity, also über eine Zeitspanne von 2 kompletten Herzzyklen gemittelte Flußgeschwindigkeit. Ist IPV bekannt, wird während der letzten beiden vollständigen Herzzyklen APV nach folgender Formel berechnet:

$$APV_{(cm/sec)} = \frac{\sum_{n=S_1}^{S_3-1} IPV(n)}{S_3 - S_1},$$

wobei  $S_1$  die erste zweier aufeinander folgenden Systolen bezeichnet.

Durch die Bildung dieses Mittelwertes ließen sich Artefakte durch niedrigfrequente Wandbewegungen und kleinere Flußschwankungen auf unsere ermittelten Werte minimieren (22). Aus diesem Grund haben wir die APV als Basis unseren Analysen zugrunde gelegt.

- **APV<sub>basal</sub>** [cm/s] = basale Spitzengeschwindigkeit. Sie entspricht dem vor einer medikamentöser Beeinflussung registrierten Basisfluß.
- **APV<sub>papa</sub>** [cm/s] = maximale meßbare Flußgeschwindigkeit bei medikamentös ausgelöster Hyperämie.

Das FloMap<sup>®</sup> Gerät (Cardiometrics, Inc.) registriert in der “base/peak”-Einstellung während eines gesamten Meßvorgangs automatisch APV<sub>basal</sub> und APV<sub>papa</sub> als den jeweils niedrigsten und höchsten Fluß und faßt die relevanten Flußkurven und Parameter auf einem abschließenden Bild zusammen.

- **CFR** [keine Einheit] = coronary flood reserve. Die koronare Flußreserve stellt das Verhältnis von maximalem Fluß während Hyperämie zu normalem Ruhefluß dar:

$$CFR = \frac{APV_{papa}}{APV_{basal}}$$

Sie wird als Maß für die Flußkapazität angesehen.

In unserer Studie haben wir zur Induktion der Hyperämie Papaverin in obig genannter Dosierung intrakoronar appliziert (79), ähnliche Resultate sind auch mit Adenosin möglich (4).

- Desweiteren wurden das EKG-Signal, sowie die arteriellen Blutdruck- und Pulswerte bestimmt und auf dem Monitor dargestellt. Das Monitorbild konnte jederzeit auf einem Videobilddrucker festgehalten werden.

### 3.3.2 Durchführung der Flußmessung

Der zur Angioplastie verwendete Führungsdraht wurde nach erfolgreicher Intervention gegen einen FloWire<sup>®</sup> zur intrakoronaren Flußmessung ausgetauscht. Durch Einsatz dieses extrem dünnen Dopplerdrahtes (0,36 mm Durchmesser) konnten wir die Strömungsveränderungen, die sich durch Verwirbelungen am distalen Ende des Dopplerdrahtes ergeben, und damit auch die daraus resultierenden Meßungenauigkeiten minimieren (22).

Die Spitze des Doppler FloWire<sup>®</sup> positionierten wir vorsichtig lumenmittig am proximalen Ende des Stents mit dem Ziel ein möglichst klares phasisches Signal zu erhalten, zum einen, um keine verfälschten Flußdaten durch Strömungsveränderungen, wie sie z.B. in Gefäßwandnähe vorkommen, zu erhalten, zum anderen um sicher zu sein, die maximale Geschwindigkeit aus dem Strömungsgeschwindigkeitsprofil zu erfassen (22). Wir konnten also einerseits von einem durch den Stent vorgegeben konstanten Lumendurchmesser ausgehen, unbeeinträchtigt von etwaigen vasomotorischen Aktivitäten am Ort der Katheterspitze, die eine Vergleichbarkeit zwischen den einzelnen Messungen nicht erlaubt hätten, andererseits war dieser Bezugspunkt bei nachfolgenden Messungen mit der Katheterspitze wieder leicht aufzufinden. Darüber hinaus garantierte der Stent einen geradlinigen Gefäßverlauf unmittelbar distal der Katheterspitze. Dies war wichtig, weil Doucette et al. gezeigt hatten, daß Messungen in kurvigen Segmenten nicht die Genauigkeit aufweisen können wie dies in geradlinigen Abschnitten möglich ist (22).

Nachdem wir die Lage des FloWire<sup>®</sup> überprüft hatten, wurde zuerst der basale Fluß ( $APV_{\text{basal}}$ ) registriert, daraufhin Papaverin intrakoronar verabreicht (10mg für die rechte bzw. 12 mg für die linke Koronararterie), um den maximalen Fluß  $APV_{\text{papa}}$  zu bestimmen. Kontinuierlich wurden Blutdruck, Puls sowie abschließend einmalig der enddiastolische linksventrikuläre Druck registriert.

Während der Kontrollangiographie nach 14 Tagen wurden diese Messungen wiederholt. War dabei eine RePTCA aufgrund eines nicht befriedigenden Resultats notwendig so wurde diese vor der Flußmessung durchgeführt.

### 3.3.3 Endpunkte

Die Differenzen  $\Delta APV_{\text{papa}} = APV2_{\text{papa}} - APV1_{\text{papa}}$  wurden als Endpunkte festgelegt, wobei APV1 die Messungen unmittelbar nach Intervention und APV2 die Messungen während der 14 Tage-Kontrollangiographie darstellten. Es wurden desweiteren die basalen Flußgeschwindigkeiten  $APV_{\text{basal}}$  und die CFR zwischen beiden Meßzeitpunkten verglichen.

### 3.4 Statistik

Konkrete Variablen, denen Zahlen zugeordnet werden konnten, wurden mit dem Fishers exaktem Test geprüft. Ergebnisse, welche aus kontinuierlichen Variablen gewonnen wurden, darunter fielen die Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung und die Mittelwerte im 95% Konfidenzintervall, testete man mit Hilfe des t-Tests für gepaarte und ungepaarte Stichproben. Um den Einfluß therapeutischer Maßnahmen und anderer Einflußgrößen abzuschätzen, bediente man sich der schrittweisen multiplen linearen Regressionsanalyse. Alle statistischen Untersuchungen wurden auf SPSS 7.5 für DOS Anwendungen durchgeführt. Ein p-Wert  $< 0,05$  wurde als signifikant betrachtet.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Studienpopulation

Von den 200 in die Studie eingeschlossenen Patienten entwickelten bis auf zwei Patienten alle einen deutlichen Anstieg der Creatinkinase. Diese zwei Patienten, die keinen signifikanten CK-Anstieg aufwiesen, zeigten jedoch deutliche ST-Hebungen mit entsprechender Klinik. Nachdem bei beiden die Revaskularisierung sehr früh nach Beginn der klinischen Symptomatik erfolgen konnte, gehen wir davon aus, daß die Reperfusion einem CK-Anstieg zuvorkam.

In Tabelle 5 (Seite 30) sind die demographischen Daten der 200 untersuchten Patienten zusammengefaßt. Alle Werte sind als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung oder als Anzahl Patienten dargestellt.

Es ließen sich bezüglich der demographischen, klinischen und angiographischen Daten keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden zu vergleichenden Gruppen feststellen:

Tab.5. Demographische, klinische und angiographische Daten der Studienpopulation

	<b>Abciximab</b> (N=102)	<b>Kontrolle</b> (N=98)	<b>p-Wert</b>
Alter (Jahre)	60.6 ± 10.7	60.2 ± 11.7	0.79
Geschlecht w / m	24 / 78	22 / 76	0.87
Raucher	61	47	0.12
Hypercholesterinämie	65	62	0.46
Art. Hypertonie	62	63	0.66
Diabetes mellitus	14	13	1.0
Mehrfäßkrankung	66	57	0.42
Vorangegangene CABG	2	6	0.16
Vorangegangene PTCA	6	7	0,78
vorangegangene Thrombolysetherapie	18	20	0.72

Forts.

Tab. 5 (Forts.). Demographische, klinische und angiographische Daten der Studienpopulation

	<b>Abciximab</b> (N=102)	<b>Kontrolle</b> (N=98)	<b>p-Wert</b>
<b>Zeit zwischen Schmerzbeginn und Intervention:</b>			
<6 h	40	36	
6-12 h	25	24	
12-24 h	19	18	
24-48 h	18	20	
<b>Killip Einteilung:</b>			
I	83	79	
II	10	8	
III	3	5	
IV	6	6	
TIMI Grad 0 / 1	74	74	0.75
Q-wave MI	77	67	0.34
<b>Therapiertes Gefäß:</b>			
LAD	42	31	
LC <sub>xB</sub>	17	24	
RCA	41	39	
CABG	2	4	
CK <sub>max</sub>	1095 ± 1036	964 ± 867	0.34

Die p-Werte beziehen sich auf einen Vergleich beider Therapiegruppen.

## 4.2 Fehlende Werte

- a) Bei vier Patienten konnte die Intervention aus technischen Gründen nicht erfolgreich durchgeführt werden. Es gelang entweder nicht, den Verschuß des Infarktgefäßes zu beheben oder eine langstreckige, fortwährende Dissektion des Gefäßes mit Stents zu decken. Dies war bei jeweils einem Patient der beiden Therapiegruppen der Fall.
- b) Bei hämodynamischer Instabilität führten wir keine intrakoronaren Flußmessungen durch, da sie die interventionelle Prozedur weiter verlängert hätten. Hämodynamische Instabilität war bei insgesamt dreizehn Patienten der Fall.
- c) Bei zwölf Patienten mit erfolgreicher Rekanalisation konnte keine 14 Tage-Kontrollangiographie durchgeführt werden:
- Sechs Patienten verstarben bis zum Termin der Rekoronarangiographie (Tab. 6, Seite 33),
  - ein Patient aus der Abciximab-Gruppe mußte sich einer Bypass-Op wegen einer Hauptstammstenose unterziehen, nachdem die rechte Koronararterie erfolgreich rekanalisiert wurde,
  - ein weiterer Patient konnte aufgrund seiner gravierenden peripheren Verschußkrankheit nicht kontrollangiographiert werden,
  - vier Patienten verweigerten die Nachuntersuchung. Diese Patienten waren in der Zwischenzeit jedoch klinisch unauffällig.

Nicht brauchbare Ergebnisse bestanden meist aus zu schwachen oder schlechten Doppler-Signalen, bei denen der Computer die IPV nicht korrekt errechnen konnte.

Von 152 Patienten konnten wir gepaarte Flußdaten erfassen, bestehend aus Messungen zum Zeitpunkt der Intervention und während der 14 Tage-Kontrollangiographie.

Ein TIMI Grad 2 Blutfluß ergab sich bei zehn Patienten ausschließlich der Kontroll-Gruppe nach Stentimplantation, verursacht durch weiterhin bestehende große Thromben. Diese Patienten bekamen im nachhinein zusätzlich Abciximab, was bei acht Patienten ein Auflösen der thrombotischen Ablagerungen bewirkte. Demgegenüber konnten solch große Thromben nach erfolgreicher Stenteinlage in der Abciximab-Gruppe nicht beobachtet werden.

Eine Übersicht der fehlenden Werte liefert Tabelle 6:

Tab. 6. Fehlende Werte

	<b>Abciximab</b>	<b>Kontrolle</b>
Erfolgreiche Intervention:	2	2
Tod innerhalb der anschließenden 14 Tage:	2	4
Hämodynamische Instabilität:	4	9
Keine 14 d-Rekoronarangiographie:	4	2
Nicht brauchbare Untersuchungsergebnisse:	10	9
Summe:	22	26

Die Analyse der verwertbaren gepaarten Meßergebnisse im Hinblick auf ihre Verteilung auf beide Gruppen ergab weder signifikante Unterschiede, noch zeigten die Gründe für falsche oder fehlende Werte irgendeinen signifikanten Unterschied bezüglich der Therapiegruppen. Dies läßt den Schluß zu, daß die Verteilung falscher oder fehlender Meßergebnisse therapieunabhängig ist.

### **4.3 Ergebnisse der intrakoronaren Flußmessung in der Infarktarterie**

Wie Tabelle 6 zeigt, hatten zum Zeitpunkt der Intervention beide Therapiegruppen im rekanalisierten Infarktgefäß nahezu gleiche Mittelwerte der basalen maximalen Flußgeschwindigkeit (23,9 cm/s vs. 23,7 m/s) und der maximalen Flußgeschwindigkeiten während Papaverin induzierter Hyperämie (40,8 cm/s vs. 40,5 cm/s).

Differenzen zwischen den Therapiegruppen im Hinblick auf die nach primärer Intervention ermittelten Werten ergaben sich nach 14 Tagen:

1. Die basalen Flußgeschwindigkeiten im Infarktgefäß wurden unmittelbar nach abgeschlossener Angioplastie vor Applikation von Papaverin ermittelt. Der Vergleich der Werte 14 Tage postinterventionell mit den Ausgangswerten zum Zeitpunkt der Angioplastie zeigte für beide Gruppen einen Anstieg der basalen Durchblutung.

In der Abciximab-Gruppe betrug der als Ausgangswert ermittelte basale Blutfluß durchschnittlich 23,9 cm/s. Die während der Rekoronarangiographie nach zwei Wochen gemess-

senen koronaren Blutgeschwindigkeiten betragen durchschnittlich 27,4 cm/s. Diese Werte zeigen somit einen signifikanten Anstieg des Blutflusses um durchschnittlich 3,5 cm/s innerhalb der ersten zwei Wochen postinterventionell für die Abciximab-Gruppe auf.

In der Kontroll-Gruppe, welche die herkömmliche Heparintherapie bekam, verbesserte sich der basale Blutfluß im gleichen Zeitintervall durchschnittlich von 23,7 cm/s auf 24,5 cm/s. Daraus resultiert ein im Vergleich zur Abciximab-Gruppe geringerer Anstieg von lediglich 0,8 cm/s innerhalb der ersten zwei Wochen nach Angioplastie.

Vergleicht man die Veränderung der basalen Flußgeschwindigkeiten in beiden Gruppen (3,5 cm/s vs. 0,8 cm/s) so läßt sich ein positiver Trend für die Abciximab-Gruppe erkennen ( $p = 0,15$ ).

2. Vergleicht man die maximalen Flußgeschwindigkeiten während Papaverin-induzierter Hyperämie im Verlauf von 14 Tagen zwischen beiden Therapiegruppen, so konnte in beiden Gruppen bezogen auf ihren Ausgangswert eine signifikante Verbesserung erzielt werden:

Durchschnittlich ergab sich für Patienten nach Abciximabtherapie ein Anstieg des maximal erreichbaren Blutflusses von ursprünglich 40,8 cm/s auf 58,9 cm/s. Diese Therapiegruppe verzeichnete somit nach zwei Wochen eine signifikante Steigerung des maximalen Flusses um durchschnittlich 18,1 cm/s.

Patienten der Kontrollgruppe wiesen einen Anstieg von 40,5 cm/s auf 50,9 cm/s nach zwei Wochen auf, was einer Flußverbesserung von durchschnittlich 10,4 cm/s entspricht.

Der Anstieg des Hyperämieflusses ist somit im Vergleich beider Therapiegruppen bei Patienten der Abciximab-Gruppe signifikant größer als bei Patienten aus der Kontroll-Gruppe ( $p = 0,024$ ).

Für den maximalen Fluß selbst ergibt sich im Vergleich beider Therapiegruppen ein signifikant besseres Resultat für Abciximab-Patienten als für die Kontroll-Gruppe (58,9 cm/s vs. 50,9 cm/s,  $p = 0,012$ ).

3. Die koronare Flußreserve als Verhältnis des maximalen Flusses zum basalen Fluß verbesserte sich signifikant bei beiden Gruppen. Für die Abciximab-Gruppe ergaben sich ein Anstieg von 1,79 auf 2,29 um 0,50 und in der Kontroll-Gruppe von 1,80 auf 2,19 um 0,39.

Die Art der Therapie scheint somit auf die Höhe der koronaren Flußreserve selbst keinen großen Einfluß zu haben.

Nachdem verschiedene physiologische Parameter die koronare Flußgeschwindigkeit beeinflussen können, stellten wir folgende Parameter in beiden Gruppen gegenüber (Tabelle 7, Seite 36):

- Die Gefäßweite (22),
- den minimalen Durchmesser einer evtl. verbliebenen Stenose, beides Daten der Gefäßbeschaffenheit (22),
- den art. Blutdruck und Puls, welche simultan mit der Flußmessung erfaßt wurden (22) und
- den enddiastolischen linksventrikulären Druck.

Es ergaben sich zwischen beiden Gruppen bezüglich dieser Parameter keine nennenswerten Unterschiede, so daß oben aufgeführte Einflüsse sich nicht auf den Vergleich beider Gruppen auswirken dürften. In einer umfangreichen multiplen linearen Regressionsanalyse, die neben der Therapiewahl auch die demographischen und klinischen (Tabelle 5, Seite 30), sowie die hämodynamischen und quantitativ angiographischen Daten (Tabelle 7, Seite 36) als unabhängige Variablen untersuchte, ergab sich, daß die Art der Therapie einen signifikanten unabhängigen Einfluß auf die Zunahme der maximalen Papaverin-induzierten Flußgeschwindigkeit hatte.

Tab. 7. Ergebnisse der intrakoronaren Flußmessung, Gefäßparameter, Blutdruck und Pulswerte

	<b>Abciximab</b> (n=102)	<b>Kontroll</b> (n=98)	<b>p-Wert</b>
<b>Unmittelbar nach Intervention:</b>			
Basale Flußgeschwindigkeit:	23,9 ± 9,3	23,7 ± 11,8	0,89
Maximale Flußgeschwindigkeit:	40,8 ± 14,8	40,5 ± 18,7	0,91
Koronarreserve:	1,79 ± 0,49	1,80 ± 0,53	0,93
Referenzdurchmesser (mm):	3,17 ± 0,48	3,22 ± 0,49	0,48
Minimaler Lumendurchmesser (mm):	2,98 ± 0,41	3,03 ± 0,46	0,53
Durchmesser der Stenose (%):	5,57 ± 6,28	5,97 ± 6,15	0,69
Mittlerer Blutdruck (mmHg), gem. während maximaler Flußgeschwindigkeit:	86,8 ± 14,4	88,2 ± 15,7	0,57
Puls (1/min) gem. während maximaler Flußgeschwindigkeit:	83,2 ± 16,2	83,8 ± 15,0	0,80
linksventrikulärer enddiastolischer Druck:	22,0 ± 7,2	22,5 ± 7,5	0,66
			<b>Forts.</b>

Tab. 7 Forts. Ergebnisse der intrakoronaren Flußmessung, Gefäßparameter, Blutdruck und Pulswerte

**Nach 14 Tagen**

	<b>Abciximab</b> (n=102)	<b>Kontroll</b> (n=98)	<b>p-Wert</b>
Basale Flußgeschwindigkeit:	27,4 ± 11,6	24,5 ± 8,9	0,085
Maximale Flußgeschwindigkeit:	58,9 ± 21,2	50,9 ± 16,9	0,012
Koronarreserve:	2,29 ± 0,65	2,19 ± 0,67	0,36
Referenzdurchmesser (mm):	3,18 ± 0,48	3,22 ± 0,49	0,58
Minimaler Lumendurchmesser (mm):	2,91 ± 0,43	2,92 ± 0,43	0,80
Durchmesser der Stenose (%):*	8,23 ± 7,24	8,87 ± 5,98	0,55
Mittlerer Blutdruck (mmHg), gemessen während maximaler Flußgeschwindigkeit:	86,0 ± 19,7	83,4 ± 14,7	0,38
Puls (1/min) gem. während maximaler Flußgeschwindigkeit:	74,6 ± 13,1	72,3 ± 11,5	0,26
linksventrikulärer enddiastolischer Druck:	18,7 ± 6,6	19,1 ± 6,8	0,70

\* Kompletter Verschluß trat in keiner der Gruppen auf. Die Werte sind als Mittelwerte ± Standardabweichung dargestellt. Die p-Werte beziehen sich auf einen Vergleich beider Therapiegruppen.

## 4.4 Ergebnisse der klinischen Beobachtung unserer Patienten

Während der ersten 30 Tage nach Angioplastie erlitten zwei Patienten der Abciximab-Gruppe und neun Patienten der Kontroll-Gruppe kardiale Komplikationen:

- Tod bei zwei Patienten aus der Abciximab-Gruppe vs. vier Patienten der Kontroll-Gruppe,
- nicht-tödlicher Reinfarkt bei einem Patienten der Kontroll-Gruppe,
- unbefriedigendes Ergebnis der primären Intervention mit nachfolgender Reintervention bei vier Patienten der Kontroll-Gruppe (es war jedoch bei keinem Patienten beider Gruppen in der Nachuntersuchung ein kompletter Reverschluß festzustellen).

Entgegen früherer Berichte (EPIC-Studie (25)) stellten sich bei unserer Studie in der Abciximab-Gruppe keine häufigeren therapiebedürftigen Blutungen ein als in der Kontroll-Gruppe. Nur drei Patienten aus der Abciximab-Gruppe, gegenüber sechs Patienten der Kontroll-Gruppe benötigten Erythrozytenkonzentrate wegen größerer Blutungen. Diese traten jeweils ausschließlich an der Einstichstelle in der Leiste auf. Ansonsten wurden keine größeren Blutungskomplikationen beobachtet.

## 5 Diskussion

### 5.1 Klinische Ergebnisse

#### 5.1.1 Reverschlußrate unter Abciximab

Vor allem für Patienten mit akutem Myokardinfarkt oder instabiler Angina pectoris, die ein hohes Risiko für einen periinterventionellen Reverschluß haben, konnten verschiedene Studien bereits einen positiven Effekt der GP IIb/IIIa-Blockade bezüglich der Stent- bzw. Gefäßverschlußrate aufzeigen (3,75).

Dieser Vorteil von Abciximab bei den Akutkomplikationen hat sich als deutlicher Trend auch in unserer Studie bestätigt. Obwohl nach 14 Tagen bei keinem der Patienten ein kompletter Stentverschluß gesehen wurde, bedurften dennoch vier Patienten der Kontroll-Gruppe aufgrund eines unbefriedigenden kontrollangiographischen Ergebnisses einer RePTCA. In der Abciximab-Gruppe war dies bei keinem Patienten notwendig ( $p = 0.056$ ) (1).

In die gleiche Richtung weisen weitere klinische Ergebnisse im 30 Tage-Intervall:

### 5.1.2 Kardiogene Ereignisse während des Beobachtungszeitraumes

Betrachtet man alle kardialen Komplikationen (also Tod, Reinfarkt oder notwendige Revaskularisierung), so wurden nur zwei Fälle in der Abciximab-Gruppe gegenüber neun Fällen in der Kontroll-Gruppe ( $p = 0.031$ ) registriert. Dies ist ein signifikant besseres klinisches Ergebnis für Abciximab und steht somit im Einklang mit den großen klinischen Anwendungsstudien von GP IIb/IIIa-Rezeptor-Blockern (75).

Analysiert man die einzelnen Ereignisse während der ersten 30 Tage nach Intervention, so verstarben an einer kardialen Ursache in der Kontroll-Gruppe vier Patienten gegenüber nur zwei Patienten der Abciximab-Gruppe ( $p = 0,44$ ). Ein Reinfarkt, der nicht tödlich verlief, wurde bei einem Patienten der Kontroll-Gruppe registriert ( $p = 0.49$ ).

### 5.1.3 Abciximab und Restenose

Im Gegensatz zu den positiven Ergebnissen der EPIC Studie bezüglich der klinischen Restenoseraten nach sechs Monaten (15,76) - dort waren mit Abciximab weniger Revaskularisierungen notwendig als in der Vergleichsgruppe - konnte bisher in keiner nachfolgenden Studie ein sicherer Nachweis über eine eindeutige Besserung der tatsächlichen Restenosierung (Definition siehe Kap. 1.4) und somit des angiographischen Langzeitresultats durch Abciximab geführt werden (15).

Man hegt jedoch vor allem vor dem Hintergrund theoretischer Überlegungen (Beteiligung der Thrombozyten am Entstehungsmechanismus der Restenose) und klinischer Beobachtungen die begründete Hoffnung, Abciximab und andere GP IIb/IIIa Blocker könnten einen hemmenden Effekt auf die Entstehung von Restenosen haben (15). Die Auswertung des Einjahres-Ergebnisses unserer Studie wird weiteren Aufschluß über diese Frage geben.

## 5.2 Die Erholung des koronaren Flusses im Infarktgebiet

### 5.2.1 Grundlegende Überlegungen

Um die erfaßten Meßwerte richtig zu interpretieren, galt es zunächst beschriebene Einflüsse in Betracht zu ziehen, die sich auf den koronaren Fluß und damit auf die myokardiale Blutver-

sorgung auswirken könnten. Die ausgewogene Verteilung der hämodynamischen Parameter mittlerer Blutdruck (86,8 mmHg vs. 88,2 mmHg), Puls (83,2/min vs. 83,8/min), linksventrikulärer enddiastolischer Druck (22,0 mmHg vs. 22,5 mmHg) und Koronardurchmesser am Ort der Flußmessung (2,98 mm vs. 3,03 mm) war Voraussetzung für die korrekte Bewertung der koronaren Flußdaten (Tabelle 7, Seite 36).

Mit unseren Methoden konnten wir nicht direkt den Blutfluß im Infarktgebiet messen, sondern diesen nur am Ort der Dilatation bestimmen. Trotzdem dürfen wir annehmen, daß die von uns dort gemessenen relativen Flußgeschwindigkeiten mit der absoluten Menge des Blutflusses im Infarktgebiet in unmittelbarem Zusammenhang stehen (22).

Vor Analyse des Blutflusses müssen noch ein paar Überlegungen zum koronaren Strömungswiderstand angestellt werden:

Die Blutgeschwindigkeit, unter der Voraussetzung eines konstanten koronaren Durchmessers am Ort der Messung und des gleichen mittleren Blutdruckes, hängt vereinfacht gesehen von zwei Flußwiderständen ab:

1. Gefäßwiderstände im Bereich der koronaren Hauptarterien und deren Abzweigungen.
2. Gefäßwiderstände im mikrovaskulären Gefäßbaum.

#### 5.2.1.1 Zu 1.: Der makrovaskuläre Strömungswiderstand

Diese Flußwiderstände lassen sich mit Hilfe der konventionellen und quantitativen koronaren Angiographie (QCA) beurteilen und einschätzen. Damit ließen sich nach Intervention weiterhin bestehende Stenosen (sogenannte Reststenosen) sowie die Lumendiameter zuverlässig erfassen. Diese zwei Parameter waren jedoch über beide Gruppen homogen verteilt, so daß der makrovaskuläre Strömungswiderstand die gefundenen Unterschiede im Blutfluß nicht erklären kann.

Andere Studien, die ebenso mit Flußdaten nach Reperfusion einer verschlossenen Koronararterie arbeiteten (39-41,51), interpretierten die Daten ohne Berücksichtigung einer eventuell gebliebenen Reststenose. Dadurch läßt sich zwar eine Gesamtaussage über den Blutfluß durch ischämisches Gewebe treffen, eine Einschätzung zu welchen Anteilen die Mikrozirkulation dieses Ergebnis jedoch beeinflusst, ist so nicht möglich.

Desweiteren gibt es Hinweise darauf, daß bei ausgedehnteren Reststenosen keine konstanten, sondern eher zyklisch alternierende Flußgeschwindigkeiten, meist bedingt durch Akkumulation und Verschleppung von Thrombozytenaggregaten, auftreten (3). Die fehlende genaue Beurteilung von Reststenosen kann so zu Fehlinterpretationen führen (22).

#### 5.2.1.2 Zu 2.: Der mikrovaskuläre Strömungswiderstand

Nachdem mittels QCA sichergestellt wurde, daß in beiden Therapiegruppen annähernd gleiche makrovaskulären Voraussetzungen für die Flußmessungen vorlagen, durfte angenommen werden, daß sich der bessere Blutfluß in der Abciximab-Gruppe mit günstigeren mikrovaskulären Strömungsverhältnissen durch GP IIb/IIIa-Rezeptor Blockade erklären lassen wird.

Während zahlreiche Studien die Reperfusion nach Wiedereröffnung eines verschlossenen Koronargefäßes untersucht haben, war bisher unklar, wie sich die Flußgeschwindigkeit selbst während der postischämischen Phase verhält. Bevor die Bedeutung von Abciximab bei der Reperfusion ischämischen Myokards diskutiert wird, seien die momentan diskutierten Vorgänge während Reperfusion aufgeführt.

#### 5.2.1.3 Folgen der Reperfusion und das „no-reflow“-Phänomen

Bereits 1960 wurden von Jennings et al. im Zusammenhang mit der Reperfusion ischämischen Myokards strukturelle und elektrophysiologische Veränderungen berichtet. Ebenso stellten sie damals die These auf, daß eine Reperfusion ischämischen Gebietes die Nekrose irreversibel beschädigter Myozyten beschleunigen kann (43).

Das eigentliche „no-reflow“-Phänomen als Teilaspekt eines Reperfusionsschadens wurde erstmalig 1974 von Robert A. Kloner et al. beschrieben und stellt eine unzureichende und vor allem nicht homogene Reperfusion postischämischen Gewebes dar, wobei dies hauptsächlich durch eine lokale Beeinträchtigung der Mikrozirkulation bedingt sein soll (49). Betrachtete man den Herzmuskelquerschnitt, so fiel eine ungleiche Verteilung dieser Reperfusionsdefekte auf. Hauptsächlich wurde dieses Phänomen an den inneren, dann mit abnehmender Ausprägung in den mittleren und am wenigsten stark an den äußersten Schichten des Herzmuskels beobachtet (44,49).

#### 5.2.1.4 Phänomene, die dem „no-reflow“ zugrunde liegen könnten

Weil die klinische Relevanz des „no-reflow“-Phänomens nicht ganz unumstritten ist (8,37,58), sollen kurz die zur Zeit, für dieses Phänomen verantwortlich gemachten Gründe erläutert werden:

Elektronenmikroskopische Untersuchungen verschiedener Arbeitsgruppen ergaben mindestens vier verschiedene denkbare Ursachen des inhomogenen Reperfusionsmusters, wobei die Gewichtung dieser Aspekte nach wie vor nicht ausreichend geklärt ist (44,49):

1. Es kann zu Endothelzellschwellung mit Protrusion und somit Verengung bzw. Verschuß des Kapillarlumens (48) kommen.
2. Ein interstitielles und intrazelluläres Myokardödem mit resultierendem perivaskulären Druckanstieg führt zur Kompression benachbarter Blutgefäße (48,64).
3. Es können sich Mikrothromben und Erythrozytenaggregate im Gefäßbett (49,65) ausbilden.
4. Eine Initiierung von Entzündungsreaktionen führt zur Anlagerung zahlreicher neutrophiler Granulozyten an das Endothel kleiner Venolen und Kapillaren. Dies führt zusammen mit einer Gerinnselbildung zum Gefäßverschuß (49). Die beschriebene Fibringerinnselbildung scheint aber zur Entwicklung des „no-reflow“ Phänomens nicht notwendig zu sein, da selbst bei Therapie mit hochdosierter Streptokinase dieses Phänomen unverändert in Erscheinung tritt (47).

Die sowohl lokale als auch systemische proinflammatorische Wirkung der Reperfusion konnte inzwischen an zahlreichen Tiermodellen und durch Patientenstudien belegt werden (59,60,66). Über den Weg der Aktivierung von Thrombozyten und Endothelzellen im Rahmen des ischämischen Geschehens kommt es vor allem zur Interaktion mit neutrophilen Leukozyten, was sich unter anderem anhand der Ausbildung von Thrombozyten-Leukozyten-Aggregaten und durch Nachweis zahlreicher beteiligter Zellmediatoren wie IL-8, MCP-1, IL-1 $\beta$ , IL-6, MAC-1, L- und P-Selektin zeigen ließ (27,59-61).

### 5.2.1.5 Flußwiderstand im distalen Gefäßsystem

Der mikrovaskuläre Strömungswiderstand ist hauptsächlich von folgenden vier Variablen abhängig:

- Intraluminale Strömungshindernisse, wie sie beim „no-reflow“-Phänomen beschrieben sind,
- Anzahl intakter sowie durchgängiger Segmente des mikrovaskulären Gefäßbaumes,
- Fähigkeit des Gefäßsystems auf vasodilatierende Substanzen zu reagieren,
- die Viskosität des Blutes.

## 5.2.2 Vergleich früherer Studien mit unseren Ergebnissen

### 5.2.2.1 Bedeutung des „no-reflow“-Phänomens

Vor allem Tiermodelle am Hundeherzen konnten zeigen, daß nach Wiederherstellung eines zuvor unterbrochenen Blutflusses es zu einer fortschreitenden Abnahme des Blutflusses (2,44) und der Flußreserve (77) als Ausdruck der zunehmenden regionalen Hypoperfusion im betroffenen Areal kommt. Dies trat vor allem während der ersten Stunde nach Reperfusion auf (2,44). Dauerte eine Ischämie länger als 120 bis 180 Minuten an, so war auch am Tiermodell in der Regel keine wesentlich weitere Ausdehnung des Gewebeschadens durch Reperfusion zu beobachten (46).

Weitere Unterschiede zwischen den Tiermodellen und der klinischen Situation sind:

- Die Zeit vom Schmerzbeginn zur erfolgreichen Revaskularisierung beträgt meist mehr als zwei Stunden. Die Reperfusion erfolgt somit in der Regel später als bei den meisten Tierversuchen.
- Die im klinischen Alltag übliche Applikation von Medikamenten wie Aspirin, Abciximab, Heparin und Morphin kann das Eintreten oder das Ausmaß eines „reperfusion injury“ beeinflussen.

### 5.2.2.2 Frühere Studien zur Reperfusion im Akuten Myokardinfarkt

Tabelle 8 (Seite 45 ff) zeigt im Überblick einige Studien auf, die sich mit der Durchblutung während Reperfusion im akuten Myokardinfarkt beschäftigten. Inwieweit diese im Einklang mit unseren Ergebnissen stehen soll kurz erörtert werden.

Bolli et al. und Ishihara et al. fanden einen postischämisch erhöhten Gefäßwiderstand im Reperfuionsareal, welcher von ersteren analog zum postischämischen „myocardial stunning“ als „microvascular stunning“ bezeichnet wurde. Ishihara et al. erklärten das Phänomen des erhöhten Gefäßwiderstandes einerseits durch einen gestiegenen extravaskulären Druck, andererseits durch intraluminale Okklusionen (7,39).

Ito et al. zeigten eine positive Korrelation von einer intakten Mikrozirkulation mit der Erholung der linksventrikulären Funktion und einer verringerten klinischen Komplikationsrate auf (40-44). Dopplerdrahtmessungen des intrakoronaren Flusses durch Anderson et al. zeigten bei 5 von 27 Patienten während elektiver PTCA zyklische Flußschwankungen, die bei 4 Patienten allein durch Applikation von Abciximab in ein stabiles Flußmuster übergingen, was die These von variierenden okkludierenden Thrombusaggregaten stützt (3).

Tab. 8. Literaturübersicht intrakoronare Flußmessung						
Arbeitsgruppe:	Meßmethode für Myokarddurchblutung:	Tiermodelle /Patientenauswahl:	Therapeutische Intervention:	Studienprotokoll:	Ergebnisse:	Folgerung:
Bolli et al. (7)	Radioaktiv markierte Mikrosphären	14 anästhesierte Hunde	keine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 15 minütige Okklusion der LAD gefolgt von Reperfusion</li> <li>• 4 Stunden danach Erfassung des regionalen Blutflusses und des Gefäßwiderstandes im post-ischämischen wie im nicht-ischämischen Myokard</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Signifikant niedrigere Reperfusion und signifikant höherer Gefäßwiderstand im post-ischämischen verglichen mit dem nicht-ischämischen Myokard</li> <li>• Ähnliche Resultate unter Messungen mit den Vasodilantien Papaverin und Adenosin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ein reversibles ischämisches Ereignis kann einen längerfristig erhöhten Gefäßwiderstand zur Folge haben.</li> <li>• Es kommt in der Reperfusionsphase zu einer deutlich schwächeren Reaktion auf Vasodilantien.</li> </ul> <p>Analog zum "myocardial stunning", also der prolongierten Kontraktionsstörung während Reperfusion bezeichnen Bolli et al. dieses Phänomen als "microvascular stunning".</p>
Ishihara et al. (39)	Doppler-Draht	11 Patienten mit AMI	TPA über 60 min i.v., anschließend PTCA	Bestimmung der koronaren Flußreserve (CFR) unmittelbar postinterventionell und nach ca. 16 Tagen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unmittelbar nach Angioplastie: CFR in der Infarktarterie deutlich niedriger als im Vergleichsgefäß.</li> <li>• Nach 2 Wochen CFR auf Werte des Kontrollgefäßes verbessert.</li> </ul>	<p>Erhöhter passiver Gefäßwiderstand in der Mikrozirkulation</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• entweder durch erhöhten extravaskulären Druck</li> <li>• oder durch Okklusion der Mikrozirkulation</li> </ul>

Forts.

Tab. 8 Forts.		Literaturübersicht intrakoronare Flußmessung				
Ito et al. (41)	MCE = Myocardial contrast echocardiography	126 Patienten mit AMI	TPA i.c. und / oder PTCA	<ul style="list-style-type: none"> <li>Einteilung der Patienten in zwei Gruppen ("reflow" und "no-reflow") nach dem Grad der erreichten Reperfusion.</li> <li>MCE 25 d nach Intervention wiederholt.</li> <li>LV-Angio kurz vor Revaskularisierung und nach 25 Tagen.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>37 % der Patienten zeigten einen beträchtlichen Reperfusiondefekt 16 min. nach Rekanalisation ("no-reflow"-Gruppe). Diese Gruppe zeigte eine schlechtere Erholung der Linksherzfunktion und höhere klinische Komplikationsraten als die "reflow"-Gruppe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Patienten mit Reperfusiondefekten kurz nach Intervention haben eine schlechtere Prognose bzgl. Klinik und linksventrikulärer Funktion.</li> <li>Mit der MCE läßt sich vermutlich für den einzelnen Patienten eine Einschätzung seiner weiteren Prognose vornehmen</li> </ul>
Ito et al. (42)	MCE	39 Patienten mit AMI	TPA i.c. oder PTCA	<ul style="list-style-type: none"> <li>MCE Messungen vor Revaskularisierung, unmittelbar danach und nach ca. 28 Tagen.</li> <li>LV-Angio kurz vor Revaskularisierung und nach 28 Tagen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>30 Patienten zeigten unmittelbar nach Revaskularisierung gute Kontrastmittelanreicherung in der Infarktzone ("reflow"-Gruppe).</li> <li>9 Patienten zeigten Reperfusiondefekte ("no-reflow"-Gruppe).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Die Erholung sowohl der globalen wie regionalen LV-Funktion war in der reflow-Gruppe besser als in der no-reflow-Gruppe.</li> <li>Vermutlich entwickeln Patienten mit schlechter Reperfusion häufiger ein Herzversagen oder tendieren zu einer Ausweitung des Infarktareals.</li> </ul>

Forts.

Tab. 8 Forts.		Literaturübersicht intrakoronare Flußmessung				
Ito et al (40)	MCE	51 Patienten mit AMI	TPA i.c. und / oder PTCA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MCE-Messungen vor Revaskularisierung, unmittelbar danach und nach ca. 25 Tagen.</li> <li>• LV-Angio kurz vor Revaskularisierung und nach 25 Tagen.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Zustand der koronaren Mikrozirkulation und die linksventrikuläre Funktion konnten sich im Durchschnitt innerhalb der ersten 25 Tage bessern.</li> <li>• Das Gebiet des Reperfusiondefektes reduzierte sich im Mittel aller Patienten im gleichen Zeitraum erheblich.</li> <li>• Keine gute Korrelation zwischen MCE kurz nach Intervention und der LV-Funktion nach 25 Tagen.</li> <li>• Gute Korrelation zwischen MCE nach 25 Tagen und LV-Funktion nach 25 Tagen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Das Ausmaß der Erholung der Mikrozirkulation variiert von Patient zu Patient erheblich.</li> <li>• Möglichkeit der MCE für Prognose der weiteren Entwicklung der LV-Funktion wahrscheinlich wegen starker Schwankungen des Durchblutungsmusters unmittelbar nach Reperfusion unbefriedigend.</li> <li>• Enger Zusammenhang zwischen Intaktheit der Mikrozirkulation und LV-Funktion in der späten Erholungsphase nach Myokardinfarkt.</li> </ul>

Forts.

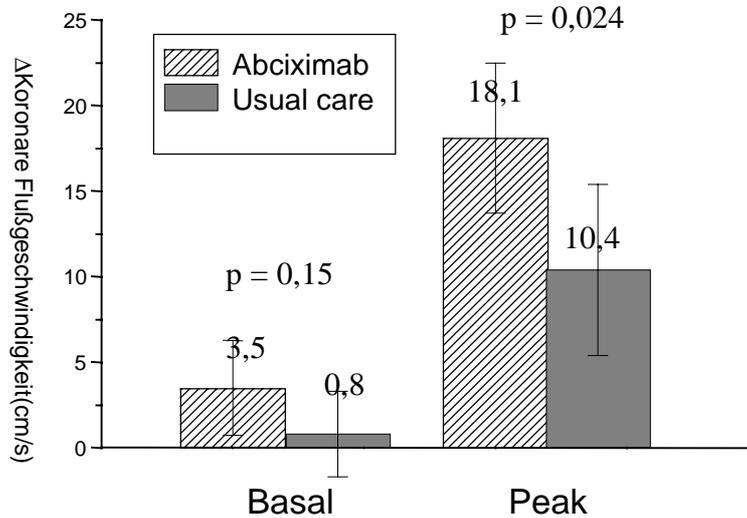
Tab. 8 Forts.                      Literaturübersicht intrakoronare Flußmessung						
Anders on et al (3)	Doppler-Draht	27 Patienten mit ko- ronarer Herzkrank- heit	Elektive PTCA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Average peak velocity (APV) vor Intervention und während der anschließenden 30 Minuten.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 22 Patienten zeigten ein stabiles phasisches Doppler-signal</li> <li>• 5 Patienten hatten zyklische postinterventionelle Flußschwankungen, von denen 4 durch ein-minütige Gabe von c7E3 beendet werden konnten, bei einem Patienten erbrachte eine wiederholte Dilatation der Stenose stabile Meßwerte</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unter herkömmlicher Therapie mit Aspirin und Heparin treten bei ca. 20% der Patienten nach PTCA Flußschwankungen auf, die vermutlich durch kleine okkludierenden Thrombusformationen bedingt sind. Das Verschwinden dieser Flußschwankungen unter c7E3 stützt diese These.</li> </ul>

### 5.2.3 Interpretation unserer Flußmessungen

Patienten, die Abciximab verabreicht bekamen konnten ihren maximalen koronaren Blutfluß durch das Infarktgebiet fast doppelt so stark steigern wie Patienten aus der Kontrollgruppe (Abb. 4, Seite 50). Wie bereits oben erörtert war dieser Unterschied beider Gruppen nicht durch die Beschaffenheit des makrovaskulären Anteils der Koronararterie bedingt. Somit liegt die Vermutung nahe, daß sich unsere Ergebnisse mit der Wirkung von Abciximab auf den distalen Infarktgefäßbereich erklären lassen.

In der Abciximab-Gruppe stellte sich zusätzlich zur ausgeprägten Steigerung des maximalen Flusses ein signifikanter Anstieg des basalen Flusses heraus. Dies wurde in der Kontrollgruppe nicht beobachtet, was auch die rechnerisch nur geringfügig bessere Koronarreserve als Verhältnis von maximalem Blutfluß zu basalem Blutfluß in der Abciximab-Gruppe erklärt. Wie frühere Studien bereits gezeigt haben, tragen vor allem die Anzahl der funktionsfähigen Gefäßsegmente zum Ausmaß der Erholung des Blutflusses im Infarktmyokard bei (40,58). Der Unterschied zwischen beiden Therapien darf somit eher mit einer höheren Anzahl an funktionsfähigen Gefäßsegmenten des dem Gefäßverschluß nachgeschalteten Gefäßbaumes nach Abciximab-Therapie erklärt werden, als mit einer verbesserten Kapazität des einzelnen Gefäßsegmentes.

Abb. 4. Anstieg der koronaren Durchblutung innerhalb der ersten zwei Wochen postinterventionell



Anstieg der basalen und papaverininduzierten Durchblutung (Peak) zwischen initialer postinterventioneller Messung und zwei Wochen Nachuntersuchung. Die Säulen representieren die mittlere Differenz. Fehlerbalken zeigen das 95% Konfidenzintervall auf. Fehlerbalken, welche nicht den Wert 0 beinhalten bedeuten einen signifikanten Unterschied ( $p < 0,05$ ) zwischen initialer Messung und zwei Wochen Nachfolgeuntersuchung. Die p-Werte oberhalb der Balken stehen für die Unterschiede zwischen den beiden Therapiegruppen.

So konnten wir neben der überzeugenden Fähigkeit von Abciximab, eine akute Reokklusion der dilatierten Koronararterien wirksam zu verhindern auch zeigen, daß die Erholung der nachgeschalteten Mikrozirkulation durch Abciximab günstig beeinflusst wird.

### 5.3 Die Erholung der linksventrikulären Funktion

Zahlreiche klinische Studien konnten bereits einen engen Zusammenhang zwischen der Erholung der Perfusion im Infarktgebiet und der Erholung der Herzkontraktion nachweisen (40-42,58). Um die funktionelle Relevanz der verbesserten Mikrozirkulation im Infarktreal unter Abciximab zu prüfen, wurden im Rahmen unserer Studie Parameter der Wandbewegung im Infarktreal als Ausdruck der regionalen linksventrikulären Funktion ermittelt. Darunter fallen vor allem der Wandbewegungsindex und die Ausdehnung der Hypokinesie. Als Parameter der globalen linksventrikulären Funktion wurde die Auswurfraction (%)

herangezogen. Die Ergebnisse werden in der Dissertationsschrift von Herrn Kammerzell ausführlich beschrieben und sollen hier nur soweit zusammengefaßt werden, wie dies für die Diskussion der Durchblutungsdaten notwendig ist.

Während unmittelbar nach Intervention in allen drei Parametern die Therapiegruppen sich kaum unterschieden, konnten nach 14 Tagen signifikant weniger Wandbewegungsstörungen in der Abciximab-Gruppe festgestellt werden ( $p = 0,017$  für den Wandbewegungsindex,  $p = 0,016$  für die Ausdehnung der Hypokinesie). Dieser Vorteil bestätigte sich auch in einer signifikant besseren Auswurffraktion ( $p = 0,003$ ). Es konnte also gezeigt werden, daß sowohl die regionale als auch die globale linksventrikuläre Funktion sich unter Abciximab besser erholen konnte als bei herkömmlicher Therapie.

Um nun die Abhängigkeit der Kontraktilität vom Zustand der Blutversorgung zu prüfen, korrelierten wir unsere Flußdaten mit den LV-Funktionswerten.

Es stellte sich dabei eine signifikante Abhängigkeit der Veränderungen des Wandbewegungsindex' von den Veränderungen des maximalen Koronardurchblutung ein ( $p = 0,022$ ;  $r = 0,20$ ). Dies bedeutet: Je stärker sich der maximale Koronarfluß innerhalb der ersten 14 Tage nach Reperfusion verbessern konnte, desto größer war auch die Wahrscheinlichkeit, daß Störungen der Kontraktilität während dieser Zeit abnahmen.

Ein ähnlicher Trend konnte für den Zusammenhang der Auswurffraktion und der Veränderungen des maximalen Flusses festgestellt werden ( $p = 0,09$ ;  $r = 0,15$ ).

#### **5.4 Potentielle Mechanismen der beobachteten Abciximab-Wirkung**

Auf Gefäßebene sind wahrscheinlich mehrere Mechanismen für die Wirkung von Abciximab verantwortlich:

1. Vor dem Hintergrund der effektiven Fibrinogen-Rezeptorblockade auf der Thrombozytenoberfläche durch Abciximab ist es nicht unwahrscheinlich, daß man durch Vorbehandlung mit Abciximab eine vollständigere Auflösung arterieller Thromben und somit eine geringere distale Embolisation von Thrombusfragmenten erzielen kann als mit herkömmlicher Therapie (14). Ebenso ist es denkbar, daß damit eine Thrombenbildung an der behandelten Läsion mit Mikroembolie deutlich reduziert werden kann.

2. Wie bereits in früheren Studien gezeigt wurde kann Abciximab auch mit dem Vitronektin Rezeptor der Endothelzellen (32) und dem Mac-1 Rezeptor von Leukozyten (70) interagieren. Diese Kreuzreaktionen könnten dazu führen, daß die Interaktionen von Endothelzellen, Leukozyten und Thrombozyten inhibiert werden (14,70). Folglich ist es gut möglich, daß im proinflammatorischen Umfeld der Reperfusion sowohl lokale als auch systemische Entzündungsreaktionen und Gerinnungsaktivitäten auf zellulärer Ebene in ihrem Ausmaß reduziert werden können. Ob diese erwünschte Beeinflussung der Entzündungsaktivität durch Abciximab einen entscheidenden Anteil an unseren Ergebnissen hatte, läßt sich leider zur Zeit noch nicht beantworten.

## **6 Limitationen dieser Studie**

Die Tatsache, daß es sich hier um eine einseitig blinde Studie handelte, bei der die Untersucher von der Therapie wußten, kann natürlich eine gewisse Befangenheit des ärztlichen und pflegerischen Personals nicht vollkommen ausschließen.

Die Ermittlung der Flußdaten erfolgte automatisch nach dem Algorithmus des FloMap<sup>®</sup> Systems und unterlag somit keiner Beeinflussung von außen.

Zu erwähnen ist weiterhin, daß insgesamt zehn Patienten der Kontroll-Gruppe bei entsprechender Indikation analog zu den Bestimmungen des Studienprotokolls Abciximab erhielten, um einen nachteiligen Ausgang soweit möglich abzuwenden. Die Neuuzuordnung dieser zehn Patienten wird sicherlich die Aussage der Studie nicht grob verfälscht haben, denn hätte es bei diesen Problemfällen keinen Therapiewechsel gegeben, wären die Resultate der Kontroll-Gruppe wahrscheinlich eher noch schlechter ausgefallen.

Fehlende Werte durch nicht durchgeführte oder fehlerhafte Untersuchungen waren auf beide Therapiegruppen gleichmäßig verteilt, bevorzugten oder benachteiligten keine der beiden Gruppen, so daß ein dadurch unbeeinflußtes Ergebnis angenommen werden darf.

Weitere Unsicherheiten in der Erfassung und Beurteilung der Koronardurchblutung wurden in früheren Veröffentlichungen beschrieben. So führt beispielsweise Fedele et. al. Unterschiede in der CFR bei anatomisch ähnlichen Koronarstenosen auf nicht immer auszuschließende

Unterschiede in den physiologischen Bedingungen während Flußmessung, in der Flußmessung selbst, und im hyperämischen Stimulus zurück (29).

Diesen Ungenauigkeiten versuchten wir durch folgende Maßnahmen zu begegnen:

1. Die verhältnismäßig hohe Zahl von 200 Patienten sollte den Einfluß individueller Unterschiede in der Gesamtbeurteilung minimieren.
2. Durch Betrachtung des zeitlichen Verlaufs, zum Beispiel durch Differenzbildung der einzelnen Meßwerte wurden individuell unterschiedliche Ausgangswerte berücksichtigt.
3. Variierte das gemessene Flußsignal innerhalb der beobachteten Zeit zu stark oder war es zu schwach, so wurde es nicht zur Auswertung herangezogen.
4. Einhaltung der gleichen Abstände zwischen Reperfusion und Flußmessung, soweit dies die Intervention erlaubte.

## **7 Ausblick**

Unsere Studie konnte zeigen, daß die periinterventionelle Applikation von Abciximab bei Patienten, bei denen im Rahmen eines akuten Myokardinfarktes eine PTCA mit Stentimplantation durchgeführt wurde zusätzlich zur Offenheit des Infarktgefäßes positive Effekte aufweist.

Abciximab ermöglicht Verbesserungen der mikrovaskulären Durchblutung und bewirkt so eine vollständigere Wiedererlangung der Ventrikelfunktion in der Infarktgegend.

Somit muß Ziel zukünftiger Myokardinfarkttherapie nicht nur ein gutes Resultat der Angioplastie, sondern auch die Optimierung der Mikrozirkulation sein. Mit einer medikamentösen Glykoprotein IIb/IIIa Blockade ist man diesem Ziel näher gekommen.

## 8 Zusammenfassung

In dieser randomisierten prospektiven Studie wurden Patienten, die im akuten Myokardinfarkt eine Angioplastie mit Stentimplantation erhielten, in zwei Therapiegruppen eingeteilt: entweder die Standard-Heparin Therapie oder Abciximab kombiniert mit niedrig dosiertem Heparin. Unmittelbar nach Angioplastie und während der 14 Tage später stattgefundenen Koronarangiographie wurde mit einem Doppler-Führungsdraht im wiedereröffneten Gefäß der intrakoronare Blutfluß ermittelt. Endpunkt war die Papaverin-induzierte maximale koronare Blutfließgeschwindigkeit. Insgesamt 98 Patienten wurden der Standard Heparintherapie, sowie 102 Patienten der Abciximab-Therapie zugeteilt. Es konnten 152 gepaarte Flußmeßdaten erhoben und ausgewertet werden. Etwaige Reststenosen unterschieden sich zwischen den Therapiegruppen nicht. Der Anstieg des maximalen Blutflusses 14 Tage postinterventio-nell (Mittelwert [95% Konfidenzintervall]: 18,1 [13,6-22,6 ]cm/s, n= 80 vs. 10,4 [5,4-15,4] cm/s, n=72, p=0,024) fiel bei Patienten mit Abciximab signifikant höher aus als bei Patienten mit alleiniger Heparintherapie.

Abciximab besitzt neben der Fähigkeit zur Erhaltung der Durchgängigkeit der großen Gefäße auch noch die wichtige Eigenschaft die Erholung der Mikrozirkulation zu fördern. Als zugrundeliegende Mechanismen kommen Reduktion von thrombozytären Mikroembolisatio-nen und Verminderung proinflammatorischer Thrombozyten-Leukozyten und Thrombozyten-Endothel-Interaktionen in Betracht.

## 9 Referenzen:

1. Adgey AA. An overview of the results of clinical trials with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. Eur Heart J 1998;19 Suppl D:D10-21:D10-21.
2. Ambrosio G, Weisman HF, Mannisi JA, Becker LC. Progressive impairment of regional myocardial perfusion after initial restoration of postischemic blood flow. Circulation 1989;80(6):1846-61.
3. Anderson HV, Kirkeeide RL, Krishnaswami A, Weigelt LA, Revana M, Weisman HF, Willerson JT. Cyclic flow variations after coronary angioplasty in humans: clinical and angiographic characteristics and elimination with 7E3 monoclonal antiplatelet antibody. J Am Coll Cardiol 1994;23(5):1031-7.
4. Anderson HV, Kirkeeide RL, Stuart Y, Smalling RW, Heibig J, Willerson JT. Coronary artery flow monitoring following coronary interventions. Am J Cardiol 1993;71(14):62D-9D.

5. Anderson JL, Karagounis LA, Becker LC, Sorensen SG, Menlove RL. TIMI perfusion grade 3 but not grade 2 results in improved outcome after thrombolysis for myocardial infarction. Ventriculographic, enzymatic, and electrocardiographic evidence from the TEAM-3 Study. *Circulation* 1993;87(6):1829-39.
6. Becker LC. Toward achieving optimal reperfusion: revisiting thrombolysis. *Coron Artery Dis* 1994;5:717-22.
7. Bolli R, Triana JF, Jeroudi MO. Prolonged impairment of coronary vasodilation after reversible ischemia. Evidence for microvascular "stunning". *Circ Res* 1990;67(2):332-43.
8. Braunwald E, Kloner RA. Myocardial reperfusion: a double-edged sword? *J Clin Invest* 1985;76(5):1713-9.
9. Bucher O, Wartenberg H, Thrombocyten, In „Cytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen“, Bucher O, Wartenberg H (Hrsg.), Verlag Hans Huber Bern, Bern-Stuttgart-Toronto, 1989;11.vollständig überarbeitet Auflage, 273-277.
10. CAPTURE Investigators. Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE Study [see comments] [published erratum appears in *Lancet* 1997 Sep 6;350(9079):744]. *Lancet* 1997;349(9063):1429-35.
11. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, Borer J, Cohen LS, Dalen J, Dodge HT, Francis CK, Hillis D, Ludbrook P, Markis JE, Mueller H, Passamani ER, Powers ER, Rao AK, Robertson T, Ross A, Ryan TJ, Sobel BE, Willerson J, Williams DO, Zaret BL, Braunwald E. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial, phase I: A comparison between intravenous plasminogen activator and intravenous streptokinase. *Circulation* 1987;76:142-54.
12. Cohen I. The contractile system of blood platelets and its function. *Methods Achiev Exp Pathol* 1979;9:40-86:40-86.
13. Collier BS. Platelets and thrombolytic therapy. *N Engl J Med* 1990;322:33-42.
14. Collier BS. GPIIb/IIIa antagonists: pathophysiologic and therapeutic insights from studies of c7E3 Fab. *Thromb Haemost* 1997;78(1):730-5.
15. Collier BS, Anderson KM, Weisman HF. The anti-GPIIb-IIIa agents: fundamental and clinical aspects. *Haemostasis* 1996;26 Suppl 4:285-93:285-93.
16. Collier BS, Folts JD, Scudder LE, Smith SR. Antithrombotic effect of a monoclonal antibody to the platelet GP IIb/IIIa receptor in an experimental animal model. *Blood* 1986;68:783-6.
17. Creager MA, Cooke JP, Mendelsohn ME, Gallagher SJ, Coleman SM, Loscalzo J, Dzau VJ. Impaired vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemic humans. *J Clin Invest* 1990;86:228-34.
18. Davies MJ. A macro and micro view of coronary vascular insult in ischemic heart disease. *Circulation* 1990;82(3 Suppl):II38-46.

19. de Boer MJ, Hoorntje JC, Ottervanger JP, Reiffers S, Suryapranata H, Zijlstra F. Immediate coronary angioplasty versus intravenous streptokinase in akute myocardial infarction: left ventricular ejection fraction, hospital mortality and reinfarction. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1004-8.
20. de Feyter PJ, de Jaegere PP, Serruys PW. Incidence, predictors, and management of acute coronary occlusion after coronary angioplasty. *Am Heart J* 1994;127(3):643-51.
21. DiPiro JT, Hamilton RG, Wei JP. Novel antibody drug products. *Am J Surg* 1992;164(1):77-84.
22. Doucette JW, Corl PD, Payne HM, Flynn AE, Goto M, Nassi M, Segal J. Validation of a Doppler guide wire for intravascular measurement of coronary artery flow velocity. *Circulation* 1992;85(5):1899-911.
23. Drexler H, Herzinfarkt, in „Allgemeine und spezielle Pathologie“, Riede UN, Schaefer HE (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 1993, 3. Auflage, 488-494.
24. Entman ML, Michael L, Rossen RD, Dreyer WJ, Anderson DC, Taylor AA, Smith CW. Inflammation in the course of early myocardial ischemia. *FASEB J* 1991;5(11):2529-37.
25. EPIC Investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. The EPIC Investigation [see comments]. *N Engl J Med* 1994;330(14):956-61.
26. EPILOG Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. The EPILOG Investigators [see comments]. *N Engl J Med* 1997;336(24):1689-96.
27. Fan ST, Edgington TS. Integrin regulation of leukocyte inflammatory functions. CD11b/CD18 enhancement of the tumor necrosis factor-alpha responses of monocytes. *J Immunol* 1993;150(7):2972-80.
28. Fawcett DW, Blood, in „A Textbook of Histology“, Fawcett DW, Elio R, Bloom W (Hrsg.), Chapman & Hall- Verlag, New York, London,. 1994;114-117.
29. Fedele FA, Sharaf B, Most AS, Gewirtz H. Details of coronary stenosis morphology influence its hemodynamic severity and distal flow reserve. *Circulation* 1989;80(3):636-42.
30. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, Detre K, Veltri L, Ricci D, Nobuyoshi M, Cleman M, Heuser R, Almond D, Teirstein PS, Fish RD, Colombo A, Brinker J, Moses J, Shalunov A, Hirshfeld J, Bailey S, Ellis S, Rake R, Goldberg S. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994;331:496-501.
31. Fuster V, Dyken ML, Vokonas PS, Hennekens C. Aspirin As a Therapeutic Agent in Cardiovascular Disease. [Abstract] *Circulation* 1993;87:(No 2)

32. Gawaz M, Neumann FJ, Dickfeld T, Reininger A, Adelsberger H, Gebhardt A, Schomig A. Vitronectin receptor (alpha(v)beta3) mediates platelet adhesion to the luminal aspect of endothelial cells: implications for reperfusion in acute myocardial infarction. *Circulation* 1997;96(6):1809-18.
33. Gerthsen C, Kneser HO, Vogel H., Wellen in „Physik“, Gerthsen C, Kneser HO, Vogel H (Hrsg.), Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 1989, 16.Auflage, 149-168.
34. Ginsberg MH, Du X, O'Toole TE, Loftus JC, Plow EF. Platelet Integrins. *Thromb Haemost* 1993;70:87-93.
35. Grines CL. Should thrombolysis or primary angioplasty be the treatment of choice for acute myocardial infarction? Primary angioplasty--the strategy of choice [see comments]. *N Engl J Med* 1996;335(17):1313-6; discussion 1316-7.
36. Grines CL, Browne KF, Marco J, Rothbaum D, Stone GW, O'Keefe J, Overlie P, Donohue B, Chelliah N, Timmis GC. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. The Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group [see comments]. *N Engl J Med* 1993;328(10):673-9.
37. Hearse DJ, Bolli R. Reperfusion induced injury: manifestations, mechanisms, and clinical relevance. *Cardiovasc Res* 1992;26(2):101-8.
38. Heuser RR, Strumpf RK, Hardigan K. Use of the Doppler guide wire for intraluminal diagnosis to facilitate coronary intervention. *Am Heart J* 1993;126(1):213-8.
39. Ishihara M, Sato H, Tateishi H, Kawagoe T, Yoshimura M, Muraoka Y. Impaired coronary flow reserve immediately after coronary angioplasty in patients with acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1993;69(4):288-92.
40. Ito H, Iwakura K, Oh H, Masuyama T, Hori M, Higashino Y, Fujii K, Minamino T. Temporal changes in myocardial perfusion patterns in patients with reperfused anterior wall myocardial infarction. Their relation to myocardial viability [see comments]. *Circulation* 1995;91(3):656-62.
41. Ito H, Maruyama A, Iwakura K, Takiuchi S, Masuyama T, Hori M, Higashino Y, Fujii K, Minamino T. Clinical implications of the 'no reflow' phenomenon. A predictor of complications and left ventricular remodeling in reperfused anterior wall myocardial infarction. *Circulation* 1996;93(2):223-8.
42. Ito H, Tomooka T, Sakai N, Yu H, Higashino Y, Fujii K, Masuyama T, Kitabatake A, Minamino T. Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis. A predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction [see comments]. *Circulation* 1992;85(5):1699-705.
43. Jennings RB, Sommers HM, Smyth GA, Flack HA, Linn H. Myocardial necrosis induced by temporary occlusion of a coronary artery in the dog. *Arch Pathol* 1960;(70):68-78.

44. Jeremy RW, Links JM, Becker LC. Progressive failure of coronary flow during reperfusion of myocardial infarction: documentation of the no reflow phenomenon with positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990;16(3):695-704.
45. Jordan R, Wagner C, Neblock D, Machin S, Mackie I, Sane D, Spitz M, Mattis J, Weisman H, Collier BS. Evidence that anti-GPIIb/IIIa monoclonal antibodies bind bivalently to platelets and that the actual GPIIb/IIIa copy number is approximately 80,000, not 40,000. *Throm Haemost* 1991;65:828
46. Kloner RA. Does reperfusion injury exist in humans? *J Am Coll Cardiol* 1993;21(2):537-45.
47. Kloner RA, Alker KJ. The effect of streptokinase on intramyocardial hemorrhage, infarct size, and the no-reflow phenomenon during coronary reperfusion. *Circulation* 1984;70(3):513-21.
48. Kloner RA, Ellis SG, Lange R, Braunwald E. Studies of experimental coronary artery reperfusion. Effects on infarct size, myocardial function, biochemistry, ultrastructure and microvascular damage. *Circulation* 1983;68(2 Pt 2):I8-15.
49. Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The "no-reflow" phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest* 1974;54(6):1496-508.
50. Kochsiek K, Schanzenbächer P, Akuter Myokardinfarkt, in „Innere Medizin“, Classen M, Diehl V, Kochsiek K (Hrsg.), Urban & Schwarzenberg-Verlag, München-Köln, Würzburg, 1994, 3. Auflage, 1095-1102.
51. Komamura K, Kitakaze M, Nishida K, Naka M, Tamai J, Uematsu M, Koretsune Y, Nanto S, Hori M, Inoue M. Progressive decreases in coronary vein flow during reperfusion in acute myocardial infarction: clinical documentation of the no reflow phenomenon after successful thrombolysis. *J Am Coll Cardiol* 1994;24(2):370-7.
52. Lam SCT, Plow EF, Smith MA, Ginsberg MH. Evidence that arginyl-glycyl-aspartate peptides and fibrinogen gamma chain peptides share a common binding site on platelets. *J Biol Chem* 1987;262:947-51.
53. Landau C, Lange RA, Hillis LD. Percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994;330(14):981-93.
54. Lefkovits J, Plow EF, Topol EJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors in cardiovascular medicine. *N Engl J Med* 1995;332(23):1553-9.
55. Linder L, Kiowski W, Buhler FR, Lüscher TF. Indirect evidence for release of endothelium-derived relaxing factor in human forearm circulation in vivo: blunted response in essential hypertension. *Circulation* 1990;81:1762-7.
56. Luescher TF, Richard V, Tschudi M, Yang ZH, Boulanger C. Endothelial control of vascular tone in large and small coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:512-27.

57. Mak KH, Neumann FJ, Blasini MR, Schmitt MC, Alt ME, Dirschinger MJ, Gawaz MM, Kastrati MA, Schömig A. Recovery of coronary flow and left ventricular function after abciximab. *Circulation (Online)*. 1999 Nov 30;100(22):e110
58. Neumann FJ, Kosa I, Dickfeld T, Blasini R, Gawaz M, Hausleiter J, Schwaiger M, Schömig A. Recovery of myocardial perfusion in acute myocardial infarction after successful balloon angioplasty and stent placement in the infarct-related coronary artery. *J Am Coll Cardiol* 1997;30(5):1270-6.
59. Neumann FJ, Marx N, Gawaz M, Brand K, Ott I, Rokitta C, Sticherling C, Meinel C, May A, Schömig A. Induction of cytokine expression in leukocytes by binding of thrombin-stimulated platelets. *Circulation* 1997;95(10):2387-94.
60. Neumann FJ, Ott I, Gawaz M, Richardt G, Holzapfel H, Jochum M, Schömig A. Cardiac release of cytokines and inflammatory responses in acute myocardial infarction. *Circulation* 1995;92(4):748-55.
61. Palabrica T, Lobb R, Furie BC, Aronovitz M, Benjamin C, Hsu YM, Sajer SA, Furie B. Leukocyte accumulation promoting fibrin deposition is mediated in vivo by P-selectin on adherent platelets. *Nature* 1992;359(6398):848-51.
62. Phillips DR, Charo IF, Scarborough RM. GPIIb-IIIa: the responsive integrin. *Cell* 1991;65(3):359-62.
63. Plow EF, Ginsberg MH. Cellular adhesion: GPIIb-IIIa as a prototypic adhesion receptor. *Prog Hemost Thromb* 1989;9:117-56:117-56.
64. Powers ER, DiBona DR, Powell WJ, Jr. Myocardial cell volume and coronary resistance during diminished coronary perfusion. *Am J Physiol* 1984;247(3 Pt 2):H467-77.
65. Rosenbaum DS, Levitsky S, Silverman NA, Kohler J, LeBreton G. Platelet deposition after surgically induced myocardial ischemia. An etiologic factor for reperfusion injury. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982;84(6):815-22.
66. Rossen RD, Swain JL, Michael LH, Weakley S, Giannini E, Entman ML. Selective accumulation of the first component of complement and leukocytes in ischemic canine heart muscle. A possible initiator of an extra myocardial mechanism of ischemic injury. *Circ Res* 1985;57(1):119-30.
67. Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schühlen H, Blasini R, Hadamitzky M, Walter H, Zitzmann-Roth EM, Richardt G, Alt E, Schmitt C, Ulm K. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents [see comments]. *N Engl J Med* 1996;334(17):1084-9.
68. Serruys PW, de Jaegere PP, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Hendrickx G, Emanuelsson H, Marco J, Legrand V, Materne P, Belardi J, Sigwart U, Colombo A, Goy JJ, van den Heuvel P, Delcan J, Morel M. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994;331:489-95.

69. Simes RJ, Topol EJ, Holmes DR, Harvey DW, Rutsch WR, Vahanian A, Simoons ML, Morris D, Betrin A, Califf RM, Ross AM for the GUSTO-I-Investigators. Link between the angiographic substudy and mortality outcomes in a large randomized trial of myocardial reperfusion. *Circulation* 1995;91:1923-8.
70. Simon DI, Xu H, Ortlepp S, Rogers C, Rao NK. 7E3 monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa cross-reacts with the leukocyte integrin Mac-1 and blocks adhesion to fibrinogen and ICAM-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17(3):528-35.
71. Sixma JJ, Bloom A, Forbes CD. Interaction of blood platelets with the vessel wall. *Haemostasis and Thrombosis* 1994;3:259-85.
72. Sommers HM, Jennings RB. Experimental acute myocardial infarction. Histologic and histochemical studies of early myocardial infarcts induced by temporary or permanent occlusion of a coronary artery. *Lab Invest* 1964;(13):1491-503.
73. Stone GW, Grines CL. Is there a role for percutaneous transluminal coronary angioplasty without antecedent thrombolysis in the treatment of acute myocardial infarction? *Cardiol Rev* 1994;2:98-111.
74. Suryapranata H, van't Hof AW, Hoorntje JC, de Boer MJ, Zijlstra F. Randomized comparison of coronary stenting with balloon angioplasty in selected patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1998;97(25):2502-5.
75. Topol EJ, Byzova TV, Plow EF. Platelet GPIIb-IIIa blockers. *Lancet* 1999;353(9148):227-31.
76. Topol EJ, Califf RM, Weisman HF, Ellis SG, Tcheng JE, Worley S, Ivanhoe R, George BS, Fintel D, Weston M. Randomised trial of coronary intervention with antibody against platelet IIb/IIIa integrin for reduction of clinical restenosis: results at six months. The EPIC Investigators [see comments]. *Lancet* 1994;343(8902):881-6.
77. Vanhaecke J, Flameng W, Borgers M, Ik-Kyung J, Van de Werf F, de Geest H. Evidence for decreased coronary flow reserve in viable postischemic myocardium. *Circ Res* 1990;67:1201-10.
78. Zijlstra F, de Boer MJ, Hoorntje JC, Reiffers S, Reiber JH, Suryapranata H. A comparison of immediate coronary angioplasty with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction [see comments]. *N Engl J Med* 1993;328(10):680-4.
79. Zijlstra F, Serruys PW, Hugenholtz PG. Papaverine: the ideal coronary vasodilator for investigating coronary flow reserve? A study of timing, magnitude, reproducibility, and safety of the coronary hyperemic response after intracoronary papaverine. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1986;12(5):298-303.

## Danksagung

Bei Herrn Professor Dr. Franz-Josef Neumann, Leitender Oberarzt der 1. Medizinischen Klinik der Technischen Universität München möchte ich mich vor allem dafür bedanken, daß ich in seiner Abteilung wissenschaftlich und klinisch arbeiten durfte. Auch für die Unterstützung bei Erhebung, Auswertung und Analyse der Datensätze, desweiteren für die aufbauende Haltung und Gesprächsbereitschaft, als Probleme auftraten, möchte ich Dank sagen.

All denjenigen, die sowohl zu Tag- als auch zu Nachtzeiten die intrakoronaren Flußmessungen durchführten, ohne deren Hilfe diese Studie einfach nicht durchzuführen gewesen wäre, gilt mein ausgeprochener Dank.

Bei allen medizinisch-technischen und labor-technischen Assistentinnen, die an unserer Studie mitgewirkt haben und an so mancher Problemlösung wesentlich beteiligt waren, insbesondere bei Tanja Nordte, Deutsches Herzzentrum München, Frau Wachter und Frau Berenz, Klinikum rechts der Isar möchte ich mich herzlich bedanken.

Für finanzielle Unterstützung durch die Firma Lilly bei der Durchführung dieser Studie vielen Dank.

Insbesondere möchte ich mich bei meinen Mitdoktoranden Sergej Kammerzell, Leila Fakhoury und Michael Schlieff bedanken für die enge Zusammenarbeit und gegenseitige Unterstützung bei auftretenden Problemen und im wissenschaftlichen Alltag.

## Lebenslauf

Rainer Huppmann

Winzererstr. 136

80797 München

### **Persönliche Daten:**

Geb. 19.2.70 in Starnberg

Familienstand: ledig

### **Ausbildung:**

1989            Allgemeine Hochschulreife am Gymnasium Icking

1989-1992     Studium der Elektrotechnik an der TUMünchen

1992            Vordiplom Elektrotechnik

1992-1998     Studium der Humanmedizin an der Ludwig Maximilians Universität München

1999            AiP Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Abt. für Innere Medizin

1999-2001     House officer im Norfolk and Norwich Hospital, general medicine, UK.