

1. Medizinische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München

Klinikum rechts der Isar

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

**Effekte einer Glukose-Insulin-Kalium-Infusion auf den Anteil geretteten  
Myokards bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt und  
Reperfusionstherapie :  
ein randomisierter Vergleich**

Andrea Rosskopf

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. A. Kastrati

2. Priv.-Doz. Dr. J. Dirschinger

Die Dissertation wurde am 08.03.2004 bei der Technischen  
Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin  
am 16.06.2004 angenommen.

# **INHALTSVERZEICHNIS**

<b><u>I. EINLEITUNG</u></b>	<b>6</b>
1. Monica-Projekt	6
2. Behandlung eines akuten Myokardinfarkts	9
3. GIK als zusätzliche Behandlungsoption im akuten Myokardinfarkt	13
4. Klinische Anwendung von GIK	19
<b><u>II. ZIELSETZUNG DER ARBEIT</u></b>	<b>21</b>
<b><u>III. METHODIK</u></b>	<b>22</b>
1. Studienpopulation	22
2. Studiendesign	23
3. Szintigraphische Untersuchungen	24
4. Studienendpunkte und Definitionen	27
5. Statistische Methoden	29
<b><u>IV. ERGEBNISSE</u></b>	<b>30</b>
1. Klinische Charakteristika	30
2. Sekundärer Endpunkt : Mortalität und klinische Ereignisse	33
3. Szintigraphische Ergebnisse und primärer Endpunkt	34
<b><u>V. DISKUSSION</u></b>	<b>39</b>
1. Diskussion der Ergebnisse	39
2. Schlussfolgerungen	43
<b><u>VI. ZUSAMMENFASSUNG</u></b>	<b>44</b>
<b><u>VII. LITERATURVERZEICHNIS</u></b>	<b>45</b>
<b><u>VIII. DANKSAGUNG</u></b>	<b>57</b>

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Monica-Projekt : 28-d-Letaliät bei Männern	8
Abbildung 2: Myokardmetabolismus aerob	14
Abbildung 3: Myokardmetabolismus anaerob	16
Abbildung 4: Randomisierungsschema	23
Abbildung 5: Salvage und Salvage-Index	26
Abbildung 6: Reperfusionstherapie	32
Abbildung 7: Mortalität (%) bis 6 Monate nach Randomisierung	33
Abbildung 8: Tod oder Reinfarkt (%)	34
Abbildung 9: Primärer Endpunkt: Salvage Index	35

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Demographische und klinische Charakteristika	30
Tabelle 2: Infarktcharakteristika, Hämodynamischer Status und primäre Reperfusionsmethode	31
Tabelle 3: Mortalität, Reinfarkt, Apoplex bis 6 Monate nach Intervention	33
Tabelle 4: Szintigraphische Ergebnisse	35
Tabelle 5: Daten der Diabetiker-Subgruppe	37
Tabelle 6: Salvage Index verschiedener Untergruppen	38

## Abkürzungen

ACE-Hemmer	=	Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitor
ACB	=	Aorto-Coronarer Bypass
ADP	=	Adenosindiphosphat
AMI	=	Akuter Myokardinfarkt
ATP	=	Adenosintriphosphat
CK	=	Creatinkinase
CT	=	Computertomographie
FFS	=	Freie Fettsäuren
GIK	=	Glukose-Insulin-Kalium
i.v.	=	intravenös
LV	=	Linker Ventrikel
MIBI	=	Technetium-99m-hexakis-methoxyisobutylisonitrile
MRT	=	Magnetresonanztomographie
PCI	=	Perkutane Coronarintervention
PET	=	Positronen-Emissions-Tomographie
PTCA	=	Perkutane transluminale Coronarangioplastie
SPECT	=	Single-Photon-Emissions-Tomographie
TIMI	=	Thrombolysis in myocardial infarction
WHO	=	World Health Organisation

Meinen Eltern gewidmet



## I. EINLEITUNG

### **1. Monica-(MONItoring trends and determinants in Cardiovascular disease)-Projekt:**

Mit steigender Lebenserwartung im letzten Jahrhundert entwickelten sich die Herz-Kreislauf-erkrankungen zur führenden Todesursache in den westlichen Industriestaaten. So nahm z.B. die Zahl der Herzinfarktopfer bis Ende der 60er Jahre stetig zu. Innerhalb weniger Jahre stoppte jedoch der Anstieg der Infarktmortalität, die Rate begann sogar zu fallen. Um die Realität und die Gründe für den unerklärlichen Rückgang zu erforschen, wurde unter dem Dach der WHO das Monica-Projekt entwickelt: ein weltweites Projekt mit dem Ziel der Erfassung von Trends und Determinanten der Herz-Kreislauf-Mortalität und -Morbidity, das von Mitte der 80er bis Mitte der 90er Jahre in 37 Populationen in 21 Ländern (Australien, Kanada, USA, China, Neuseeland und 16 europäischen Staaten) durchgeführt wurde. Beschränkt wurde das Register auf die Altersgruppe der 35- bis 64jährigen. Insgesamt standen über 13 Mio. Menschen ca. 10 Jahre unter Beobachtung, 166.000 Herzinfarktpatienten wurden registriert und 300.000 Menschen auf ihr kardiovaskuläres Risikoprofil untersucht.

Die Daten des Projektes [Tunstall-Pedoe et al. 1999; Tunstall-Pedoe et al. 2000] zeigten, dass es sich um einen realen Rückgang der Infarktmortalität handelte (also keine Fehler in den Todesursachenstatistiken vorlagen): in den westlichen Ländern sank die Herzinfarkt-Mortalität in 10 Jahren um 20-30 %. Zwei Drittel des Rückganges wurden auf eine Verminderung der Infarktinzidenz bei den 35-64jährigen, ein Drittel auf eine Verminderung der Letalität nach Eintritt des Infarktes zurückgeführt. [Tunstall-Pedoe et al. 1999]. Der Rückgang der Neuerkrankungen wurde bei Männern auf eine verminderte Raucherquote, bei Frauen auf eine bessere Behandlung des Blutdrucks zurückgeführt.

Trotz Rückgang der Infarktmortalität stieg der Anteil der Herz-Kreislaufkrankheiten an den Todesursachen insgesamt jedoch von 40 % (Ende der 60er Jahre) auf ca. 48 % (im Jahr 1998). Die Monica-Daten erklären dies durch einen Charakterwechsel der Herzkrankheiten : einerseits treten sie erst in höherem Alter in Erscheinung, andererseits verlagert sich das Spektrum von den akuten zu den chronischen Erscheinungen.

Interessant waren auch die unterschiedlichen Ergebnisse der verschiedenen Zentren hinsichtlich der 28-Tage-Letalität (siehe Abbildung 1): gerade bei dieser Rate sollte sich der medizinische Fortschritt im Laufe der Jahre am deutlichsten widerspiegeln: die 28-d-Letalität bei Männern sank auch wie

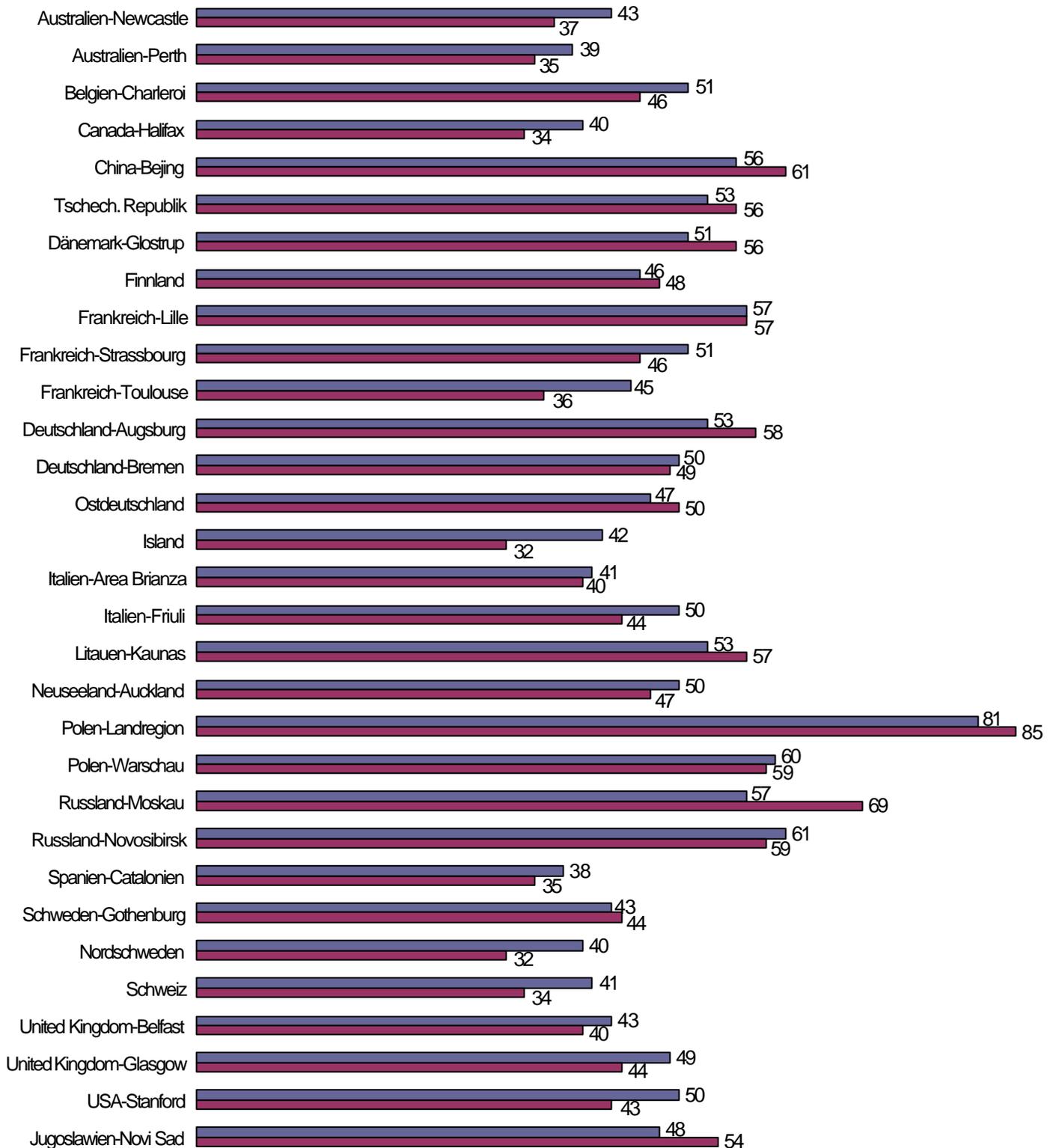
erwartet in 22 Populationen, bei 13 Kollektiven konnte man jedoch einen Anstieg beobachten. Anschauliches Beispiel für eine positive Entwicklung belegen die Monica-Daten z.B. in Nordschweden: dort sank die 28-d-Letalität von 40 % (Mitte der 80er Jahre) auf 32 % (Mitte der 90er Jahre), was mit dem zunehmenden Einsatz von Medikamenten korrelierte: der Anteil der Infarktpatienten, die mit Arzneien behandelt worden waren, war in Schweden von 16 % auf 41 % gestiegen.

In den deutschen Monica-Zentren (Erfurt, Bremen, Augsburg) sah der Fortschritt hingegen wie folgt aus: in allen drei Zentren lag die 28-d-Letalität in den 80er Jahren deutlich höher als z.B. in Schweden: in Erfurt bei 47 %, in Bremen bei 50 % und in Augsburg bei 53 %. Nach 10 Jahren konnten Bremen und Erfurt keine Besserung der Letalitätsrate aufweisen. In Augsburg, dem deutschen Zentrum mit den zuverlässigsten Daten stieg sie sogar auf 58 %. De facto scheinen sich somit die Überlebenschancen für Herzinfarkttopfer in Deutschland nicht verbessert zu haben.

Diese Zahlen legen vielmehr den Verdacht nahe, dass der medizinisch Fortschritt bei der Behandlung von AMI-Patienten in Deutschland (falls die Monica-Daten repräsentativ sind) nicht stattgefunden hat.

Insgesamt sollten diese Daten Anlass geben, die klinische Arbeit an deutschen Krankenhäusern selbstkritisch zu hinterfragen sowie stets nach neuen Behandlungsstrategien des akuten Herzinfarkts zu suchen, um die Letalitätsrate dauerhaft zu senken.

**Abbildung 1 Monica-Projekt : 28-d-Letalität (Angaben in %) bei Männern**



1. Daten in den 80er Jahren

2. Daten in den 90er Jahren

## 2. Behandlung eines akuten Myokardinfarkts :

Das Ausmass der Herzmuskelregion, die infolge eines akuten Myokardinfarkts abstirbt, wird durch mehrere Faktoren mitbestimmt und nicht nur durch den Ort des Verschlusses der Koronararterie. Während die zentrale Zone des Infarktes nekrotisches Gewebe umfasst, das unweigerlich verloren ist, bleibt das Schicksal des umgebenden ischämischen Gewebes beeinflussbar. Und zwar durch rechtzeitige Wiederherstellung der Koronardurchblutung, Reduktion des myokardialen Sauerstoffbedarfs, vorbeugende Massnahmen gegen die Anhäufung schädlicher Stoffwechselprodukte sowie Massnahmen gegen unerwünschte Effekte von Mediatoren der Reperfusionsschäden (wie z.B. Kalziumüberladung und freie Sauerstoffradikale). Bei bis zu einem Drittel der Infarktpatienten kommt es innerhalb von 24 Stunden zu einer spontanen Reperfusion des Infarktgefässes und damit zu besseren Heilungschancen der myokardialen Infarktregion. Eine exogen herbeigeführte Reperfusion beschleunigt den Wiedereröffnungsprozess des verschlossenen Gefässes bei diesen Patienten. Diese kann durch zwei verschiedene Therapieoptionen erfolgen :

- ***Lysetherapie:***

Fibrinolytika der ersten Generation (z.B. „Streptokinase“- erstmals 1933 aus Streptokokken isoliert) weisen bei der Therapie einige Probleme auf:

Beim Vorhandensein von Antistreptolysin-Antikörpern im Blut des Patienten besteht die Notwendigkeit einer Dosiserhöhung [Verstraete et al. 1966], es kann zur Effektivitäts-minderung [Vaughn et al. 1991] sowie anaphylaktischen Reaktionen kommen [ISIS-2 Collaborative Group 1988]. Desweiteren muss bei Fibrinolytika der ersten Generation mit dem auftreten eines sogenannten „systemischen Lysestatus“ gerechnet werden [Collen et al. 1985].

Um diese Nachteile zu beseitigen wurden die thrombusselektiven Fibrinolytika der 2. Generation entwickelt, zu denen z.B. der tissue-type Plasminogen Aktivator (t-PA, Alteplase) gehört.

t-PA konvertiert mit höherer Affinität Plasminogen, welches an Fibrin gebunden ist, als frei in der Zirkulation vorkommendes Plasminogen. Dadurch kommt es zwar zu einer effektiven lokalen Aktivierung der Fibrinolyse, die systemische Plasminogenaktivierung ist jedoch gering [Forth et al. 2001 S. 580]. Somit kommt es seltener zur Entstehung eines systemischen Lysestatus [Collen et al. 1985]. In Vergleichsstudien konnte bei tPA behandelten Patienten in 54-61 % der Fälle die

verschlossene Koronararterie nachweisbar rekanalisiert werden (TIMI 3-Fluss), bei Streptokinase behandelten nur in 31 % [The GUSTO Investigators 1993].

Desweiteren zeigten sich in der randomisierten GUSTO-Studie mit über 40.000 Patienten unter t-PA signifikant weniger Blutungskomplikationen als bei Streptokinase-Therapie [The GUSTO Investigators 1993]. Um die Effektivität der Lysetherapie zu steigern wurden Kombinationstherapien mit Thrombozytenaggregationshemmern entwickelt: in den ACC/AHA-Guidelines von 1999 zur Behandlung des akuten Myokardinfarkts wird eine Kombination aus Thrombolyse und Glykoprotein IIb/IIIa-Antagonisten empfohlen. In zwei grossen Studien konnte bei Patienten, die zu einer Fibrinolyse zusätzlich Abciximab erhielten, 90 Minuten nach Infusionsbeginn signifikant häufiger ein TIMI-3-Fluss im Infarktgefäss erreicht werden, als in der Kontrollgruppe ohne Abciximab [Antman et al. 1999, SPEED Group 2000].

Grundsätzlich ist der Nutzen der Thrombolyse auf die ersten 12 Stunden nach Symptombeginn beschränkt [Bode et al. 1996], innerhalb dieses Zeitraums nimmt die Effektivität der Therapie von Stunde zu Stunde ab [Newby et al. 1996; Estudio Multicentrico Estreptoquasina Republicas de Americas del Sur 1993; LATE Study Group 1993]. Durch eine rasche Lyse innerhalb der ersten „golden hour“ nach Symptombeginn rechnet man mit einem Gewinn von 60-80 Leben pro 1000 behandelter Patienten [Boersma et al. 1996]. Später bedeutet jede Stunde Therapieverzögerung nach Hochrechnungen der FTT-Studiengruppe einen Verlust von 1,6 Menschenleben pro 1000 behandelter Personen [Fibrinolytic Therapy Trialists' Collaborative Group 1994].

- ***Mechanische Reperfusion :***

Seit ca. 20 Jahren kann man verschlossene Koronararterien mittels perkutaner Koronarintervention mechanisch wieder rekanalisieren. Dabei wird ein ca. 2 mm dünner, biegsamer Katheter mit Seldinger Technik - meist von der Arteria femoralis ausgehend - bis in die linke Herzkammer bzw. die Koronararterien vorgeschoben. Nach Darstellung einer relevanten Stenose durch Applikation von Kontrastmittel in die Koronarien kann diese durch Ballondilatation erweitert werden. Problem der alleinigen Ballondilatation war , dass es bei ca. 5% der Patienten zu einer Dissektion der Gefässwand kam [Black et al. 1998] und dass die Bildung einer Restenose oder ein Wiederverschluss innerhalb der ersten 6 Monate bei fast der Hälfte der Patienten eine entscheidende Rolle spielte [Nakagawa et al. 1996; Michels et al. 1995]. Durch Einführung der

Stentimplantation konnte zwar die Zahl notfallmässiger Bypassoperationen bei akut drohendem Gefässverschluss nach PTCA deutlich gesenkt werden [Pepine et al. 1996], jedoch war sie aufgrund subakuter Stentverschlüsse und hämorrhagischer Komplikationen (Antikoagulation mit Heparin, Aspirin und Phenprocoumon) mit einer hohen Einjahresmortalität verbunden [Serruys et al. 1991; Schömig et al. 1996; Gawaz et al. 1996]. Erst mit Einführung der Thienopyridine als additive pharmakologische Begleittherapie konnte sich die Stentimplantation beim akuten Myokardinfarkt durchsetzen. 1996 konnten Schömig et al. in einem prospektiven, randomisierten Vergleich zwischen einer antithrombozytären Therapie, bestehend aus Ticlopidin und Aspirin, gegenüber der bis dahin üblichen Antikoagulation aus Heparin, Aspirin und Phenprocoumon nach erfolgreicher Stentimplantation eine Reduktion der Okklusionen im Stentgefäss von 5,4 auf 0,8 % nachweisen. Die hämorrhagischen Komplikationen verringerten sich von 6,5 % auf 0 %.

Aufgrund der langen Latenzzeit der Thienopyridine bis zum Wirkungseintritt, werden heute Glykoprotein IIb/IIIa-Antagonisten als Begleittherapie der Stentimplantation eingesetzt. Dadurch konnten sich die Ergebnisse nach Stentimplantation im akuten Myokardinfarkt (wie z.B. eine Verbesserung der regionalen und globalen linksventrikulären Funktion zwei Wochen nach der Stentimplantation) nochmals deutlich verbessern [Neumann et al. 1998].

In einer weiteren Studie zeigte sich hinsichtlich der Kombination aus Tod, Reinfarkt oder dringlicher Bypassoperation die Behandlung mit Stentimplantation plus GP IIb/IIIa-Inhibitor gegenüber der alleinigen Stentimplantation hochsignifikant überlegen [The EPISTENT Investigators 1998]. Um noch bessere Ergebnisse zu erzielen werden neuerdings auch mit Immunsuppressiva beschichtete Stents verwendet. Moses et al. randomisierten 1058 Patienten, und konnten bei der Verwendung von Sirolimus-beschichteten Stents gegenüber herkömmlichen Stents eine signifikante Reduktion der Restenoserate verzeichnen [Jeffrey et al. 2003]. Diese neue Option muss jedoch erst durch weitere Studien untersucht und verifiziert werden.

Durch alleinige Lysetherapie kann die Mortalität im AMI um ca. 20 % gesenkt werden. Die mechanische Reperfusionstherapie kann (wie Registerstudien belegen) im Vergleich zur Fibrinolyse die Mortalität zusätzlich um 30 % senken, was v.a. auf die verbesserte TIMI-3-Flussrate im Infarktgefäss von 80 % nach mechanischer Intervention gegenüber ca. 55 % unter Thrombolyse zurückgeführt werden kann. Die Daten der STOPAMI-Studie (Schömig et al. 2000) zeigen, dass Stenting plus Abciximab gegenüber einer Thrombolyse mit t-PA sowohl zu einem signifikant

grösseren Anteil geretteten Myokards als auch zu einem besseren klinischen Ergebnis (bezüglich Tod, Reinfarkt und Apoplex innerhalb der ersten 6 Monate) bei Patienten mit AMI führt. Ähnliche Ergebnisse zugunsten der mechanischen Intervention zeigt eine kürzlich veröffentlichte Metaanalyse mit 23 randomisierte Studien, in denen die primäre Koronarangioplastie bei 7738 Patienten mit Myokardinfarkt (ST-Hebung im EKG) mit der Thrombolyse verglichen wurde [Keeley et al. 2003]. Dabei waren Mortalität, Reinfarkt und erneute Ischämie sowohl 4-6 Wochen nach dem Ereignis als auch im Follow-Up (6-18 Monate) bei Patienten mit mechanischer Intervention signifikant geringer als bei den Lysepatienten. In einer anderen aktuellen Studie [Schömig et al. 2003] wurde die Stenttherapie im AMI mit der Thrombolyse hinsichtlich des Anteils geretteten Myokards untersucht. Dabei war die Stenttherapie der Lysetherapie stets überlegen und zwar unabhängig davon, wieviel Zeit vom Symptombeginn bis zur Behandlung vergangen war. Mit zunehmendem Zeitintervall vergrösserte sich vielmehr der Effektivitätsunterschied beider Therapien zugunsten der Stentimplantation.

Eine exogene Reperfusionstherapie führt zu einer beträchtlichen Vergrösserung des Anteils der Infarktpatienten, bei denen schliesslich eine Wiederherstellung der Durchblutung erreicht wird. Durch das rechtzeitige Wiederherstellen der Durchblutung des epikardialen Infarktgefässes, kombiniert mit einer verbesserten Durchblutung distal des Infarktes gelegenen Gebietes, kann eine Begrenzung der Infarktgrösse erreicht werden. Desweiteren kann man durch metabolische Protektion des ischämischen Myokards versuchen, das Zeitfenster für die Rettung von Herzmuskelgewebe durch Reperfusion zu vergrössern. Dazu gehört eine wirksame Schmerzkontrolle, die Behandlung einer Stauungsherzinsuffizienz, die Minimierung von tachykarden und hypertensiven Episoden sowie eine adäquate Balancierung von Sauerstoffbedarf und -angebot. Letzteres kann z.B. durch Hypothermie erreicht werden : Dave et al. erreichten experimentell bei anästhesierten Kaninchen eine Reduktion der Infarktgrösse von 49 %, indem sie den perikardialen Raum vor und während der arteriellen Okklusion mit einer hypothermen, heparinisierten Ringer-Laktat-Lösung perfundierten [Dave et al. 1998]. In einer Studie mit AMI-Patienten, die zusätzlich zur primären PCI-Behandlung mit endovaskulärer Hypothermie behandelt wurden, konnte bislang jedoch lediglich eine nicht signifikante Reduktion der Infarktgrösse gegenüber der Kontrollgruppe gemessen werden [Dixon et al. 2002].

### **3. GIK als zusätzliche Therapieoption im akuten Myokardinfarkt :**

Die Möglichkeit einer metabolischen Protektion der geschädigten Myozyten, wie sie z.B. gegen ischämiebedingte Reperfusionsschäden in der Herzchirurgie standardmässig verwendet wird, findet bislang routinemässig keine Anwendung beim akuten Myokardinfarkt. Eine möglicherweise wichtige, aber fast vergessene Therapie um die Mortalität im akuten Myokardinfarkt zu verringern ist die Gabe einer sogenannten „polarizing solution“ bestehend aus Glukose, Insulin und Kalium (GIK). Bereits 1962 beobachtete Sodi-Pallares, dass die systemische Applikation von GIK sowohl die elektrokardiographischen Hebungen im AMI verkürzt und das Auftreten ventrikulärer Ektopien reduziert als auch die frühe Überlebensrate verbessert [Sodi-Pallares et al. 1962].

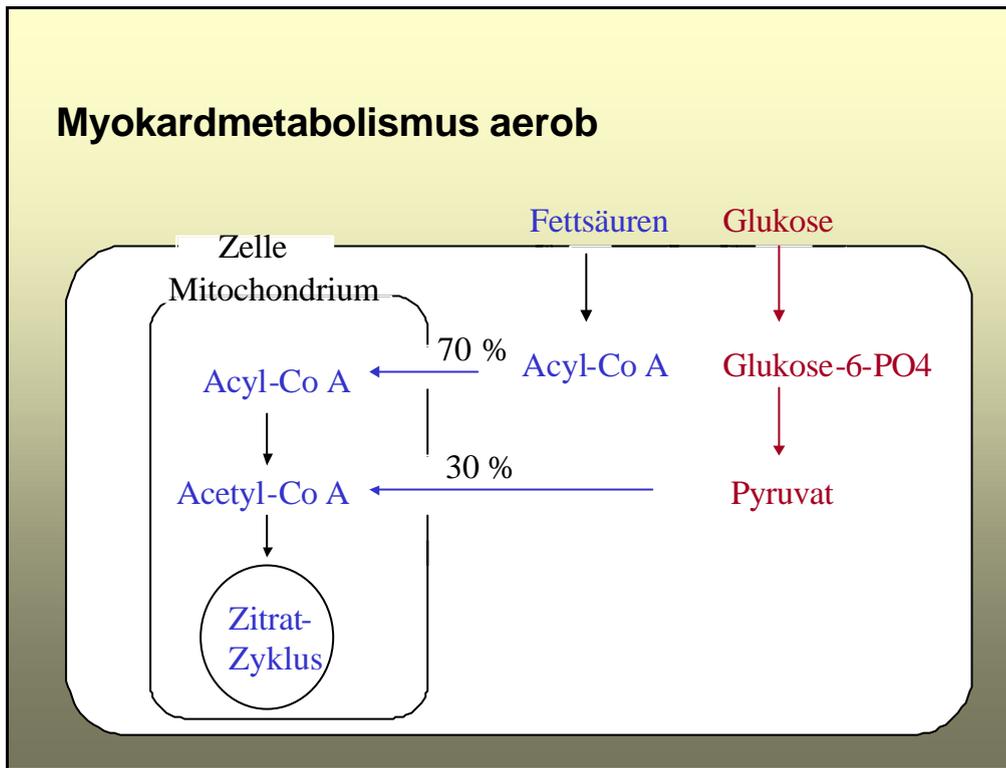
Es existieren experimentelle und klinische Beweise, dass Substanzen, welche den Energiesubstrat-Metabolismus im ischämischen und reperfundierten Herz verbessern (wie z.B. hohe Glukosekonzentrationen) einen neuen Weg in der Behandlung von ischämischen Herzerkrankungen eröffnen könnten [Taegtmeyer 1994].

### **Energiestoffwechsel im normalen Myokard :**

Das normale Herz produziert und verbraucht bei einem Normgewicht von ca. 300g ungefähr 5 kg Adenosintriphosphat (ATP) pro Tag. Die Hauptenergiequelle des Herzmuskels stellt mit 70% die  $\beta$ -Oxidation von Fettsäuren dar (vgl. Abb.2). Daneben stehen den Myozyten Glukose, Laktat, Ketonkörper und Aminosäuren zur ATP-Gewinnung zur Verfügung [Taegtmeyer 1994], sowie unter gewissen Umständen auch einige endogene Substrate einschliesslich Glykogen und Triglyzeriden.

Im normalen, gut oxygenierten Herzen kann Glukose durch aerobe Glykolyse, Zitratzyklus und Atmungskette in den Mitochondrien vollständig zu  $H_2O$  und  $CO_2$  abgebaut werden. Dabei entstehen pro mol abgebauter Glukose zwischen 36 und 38 ATP.

Abbildung 2: Myokardmetabolismus aerob



### Energiestoffwechsel im akut infarzierten und reperfundierten Myokard :

Unter anaeroben Bedingungen stehen die sauerstoffabhängigen Abbauege des Zitratzyklus und der Atmungskette nicht mehr zur Verfügung: die Hauptenergiequelle des Myokards, der Fettsäureabbau, kommt zum Erliegen. Essentiell zum Überleben der Herzmuskelzelle in dieser Situation ist die Möglichkeit der ATP-Gewinnung durch anaerobe Glykolyse im Zytosol (vgl. Abb.3). Glukose wird dabei zu Laktat abgebaut, pro mol Glukose gewinnt die Zelle jedoch lediglich 2 ATP.

Die Energiespeicher des Myokards sind limitiert. Die vorhandenen Vorräte an Phosphokreatin und ATP genügen für drei oder vier effektive Kontraktionsvorgänge. Aus diesem Grund hören beim kompletten Gefäßverschluss sehr schnell die Kontraktionsvorgänge im nicht durchbluteten Gebiet auf, was den Substratbedarf in den betroffenen Myozyten herabsetzt. Die ATP liefernden mitochondrialen Vorgänge kommen rasch zum Erliegen, die mitochondriale und zytosolische NADH-Konzentration steigt, Glykogenolyse und anaerobe Glykolyse werden aktiviert. Aufgrund der hohen NADH-Konzentration kann die Glykolyse jedoch nur ein Viertel der Geschwindigkeit unter aeroben Bedingungen erreichen. [Löffler, Petrides 2003]

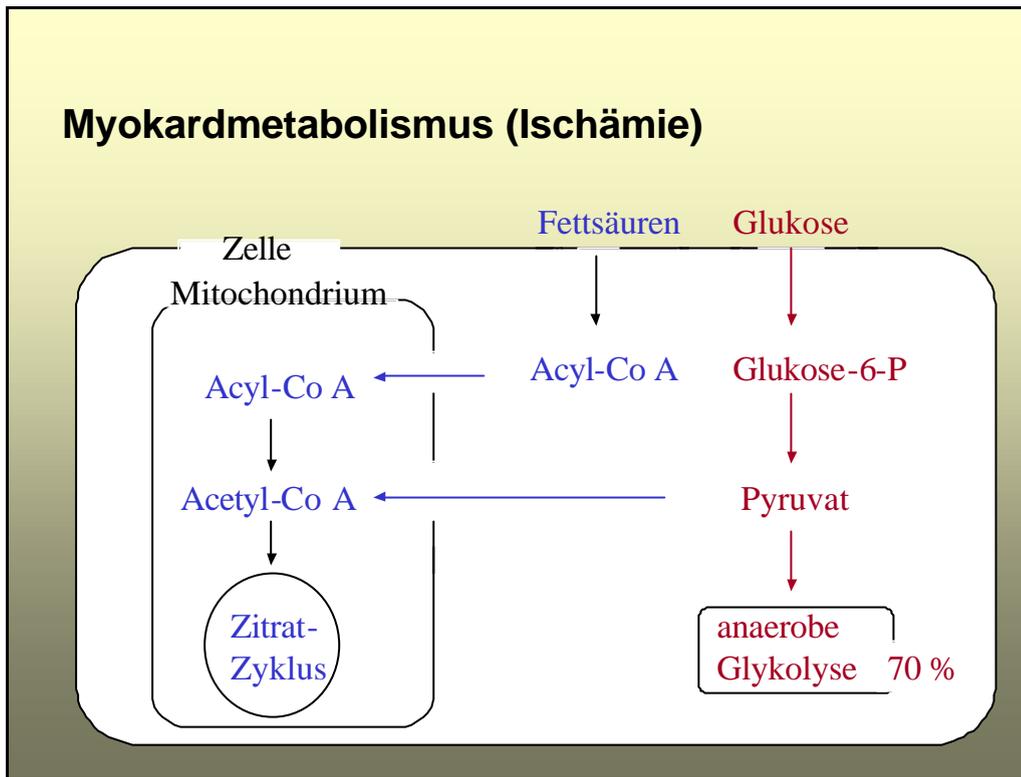
Bei der Mehrzahl der Patienten mit AMI besitzt das akute Infarktareal glücklicherweise einen signifikanten Kollateralfloss, so dass es zu einem heterogenen Nebeneinander von anaerobem und oxidativem Stoffwechsel in dieser Region kommt [Sabia et al. 1992].

Die spezifischen zellulären Reaktionen auf myokardiale Ischämie und Reperfusion sind verschieden und beinhalten im wesentlichen folgende Veränderungen:

- Erhöhung der zytosolischen Calciumkonzentration
- Entkopplung und Hemmung des Elektronentransports
- Verringerung der mitochondrialen ATPase-Aktivität, Verlust der mitochondrialen antioxidativen Abwehr und Verlust von mitochondrialen und zytosolischen Enzymen
- Verlust von Glykogen und essentiellen Stoffwechselmetaboliten des Zitronensäurezyklus
- Intrazelluläre Anhäufung von freien Fettsäuren (FFS):
  - Acetyl-Co A hemmt direkt die Adeninnukleotid-Translokase, die für den Transport von ATP durch die innere Mitochondrienmembran verantwortlich ist; dadurch kommt es sowohl zur Blockierung der ATP-Produktion als auch zu einer verminderten Verfügbarkeit von ATP [Haider et al. 2000].
  - Hohe FFS-Spiegel im Myokard führen zu verminderter Pumpfunktion [Haider 1975, Kjekshus et al. 1972, Liedtke et al. 1978] sowie im Tierversuch zu massiven Nebenwirkungen wie Arrhythmien [Kurien et al. 1971], AV-Block [Opie 1972], Kammerflimmern [Oliver 1972], verminderter Herzleistung [Henderson et al. 1970], vermindertem Koronarflow [Mantle et al. 1981; Rogers et al. 1977; Severeid et al. 1969] und Herzstillstand [Hoak et al. 1964].

Im reperfundierten Herzen normalisiert sich die Fettsäureoxidation schnell wieder, während die Oxidation von Glukose sowie die kontraktile Funktionen (aufgrund des erhöhten ATP-Bedarfs zur Beseitigung der ischämie-induzierten Veränderungen in der Ionenhomöostase) teilweise verringert bleiben [Liu et al. 1996].

**Abbildung 3: Myokardmetabolismus anaerob**



**Protektion des ischämischen Myokards durch GIK :**

Eine rasche Gabe von GIK während einer Ischämie basiert vor allem auf der Überlegung, dass Insulin sowohl die Wiederaufnahme von Kaliumionen erhöht (durch die Stimulation der Na-K-ATPase) als auch die Glukoseaufnahme - und damit die glykolytische Energiegewinnung in den Myozyten - verbessert. Die Kombination von Insulin und Glukose führt zur Induktion von Schlüsselenzymen der Glykolyse und damit zur Erhöhung der maximal möglichen Umsatzgeschwindigkeit [Löffler, Petrides 2003].

Neben der Umschaltung des myokardialen Stoffwechsels von Lipolyse auf Glykolyse [Merin 1983; Weissler et al. 1973] führt Glukose + Insulin auch zu einer deutlichen Verminderung des FFS-Spiegels [Haider et al 1981; Moffitt et al. 1973; Rogers et al. 1979] und der myokardialen FFS-Aufnahme [Rogers et al. 1977; Oliver et al. 1994].

Die Gabe von Insulin und Glukose schont und erneuert zugleich die Glykogenspeicher in den Myozyten, welche vor allem während Ischämiephasen schnell mobilisiert und verbraucht werden. Verringerte Glykogenkonzentrationen wiederum führen zu verringerter Kraftentwicklung, pathologischen Kalziumströmen sowie einer verschlechterten Kontraktion [Chin et al. 1997]. Die klinische Relevanz dieser Veränderungen wird verdeutlicht durch die positive Korrelation zwischen

verbesserter Glukoseaufnahme/Glykogenspeicherung und gesteigerter Pumpfunktion bei revaskularisierten Patienten mit KHK [Depre et al. 1995].

Es existieren weitere Theorien, wie GIK zum Schutz ischämischen Myokards beitragen könnte:

- Die gesteigerte Menge an verfügbaren glykolytischen Substraten erhöht den glykolytischen Fluss und die glykolytische ATP-Synthese, vermindert den ischämie-induzierten Verlust an ATP und Phosphokreatin und minimiert den Anstieg von Adenosin-Diphosphat (ADP) und anorganischen Phosphaten [Eberli et al. 1991; Mallet et al. 1990; Cave et al. 1997].
- Im Falle einer experimentell erzeugten Niedrig-Fluss-Ischämie verbessert ein hoher Glukose- und Insulin-Spiegel die systolische und diastolische Herzfunktion beim ischämischen und postischämischen Herzen und fördert die Koronardilatation, was zur Reduktion des „No Reflow“-Phänomens beitragen kann [Eberli et al. 1991].
- Hohe Glukose- und Insulinspiegel sowie ein erhöhter Glykolysefluss kann die Pyruvat-Erzeugung erhöhen, wodurch wiederum Substrate für anaplerotische Reaktionen geliefert werden und alle Teile des Zitronensäurezyklus erhalten werden können [Taegtmeyer 1994].
- Glykolytisch gewonnenes ATP schützt die Membranen [Weiss et al. 1987], erleichtert den Transport von Calciumionen ins sarkoplasmatische Retikulum [Xu et al. 1995] und verbessert die Natrium-Homöostase im ischämischen Myokard [Cross et al. 1995].

### **Einfluss von GIK auf freie Fettsäuren und Heparin**

Erhöhte Spiegel an freien oder unveresterten Fettsäuren (z.B. durch Myokardischämie) führen zu vermehrten Membranschäden, Arrhythmien und einer Verschlechterung der Herzfunktion [Hendrickson et al.1997; Oliver et al. 1994]. Erhöhte FFS-Spiegel werden z.B durch hohe Mengen an zirkulierenden Katecholaminen und Heparin verursacht. Heparin, welches vor allem wegen seiner gerinnungshemmenden Eigenschaft beim AMI eingesetzt wird, aktiviert die Lipoproteinlipase und führt auf diesem Weg zu einer erhöhten Zahl frei zirkulierender Fettsäuren [Kurien et al. 1969]. GIK kann sowohl den Spiegel an zirkulierenden freien Fettsäuren senken als auch die Aufnahme von freien Fettsäuren in die Myozyten reduzieren [Oliver et al. 1994].

### **GIK im postischämischen Myokard:**

Im postischämischen Myokard findet man charakteristischerweise ein Ungleichgewicht zwischen Glykolyse und Glukoseoxidation. Es besteht die Hypothese, dass die postischämische kontraktile Dysfunktion durch verminderte Glukoseoxidation und zytosolische Protonenakkumulation verursacht wird [Lopaschuk et al. 1993]. Dafür spricht auch, dass eine gesteigerte Glukoseoxidation die Kontraktilität im postischämischen Herz verbessern kann [Liu et al. 1996; Lopaschuk et al. 1993].

Es wurde vermutet, dass die Entleerung der Glykogenspeicher und der Verlust von Zitronensäurezyklusintermediaten den Hauptgrund für den verminderten Energietransfer im reperfundierten Herzen darstellen [Taegtmeyer et al. 1994]. Das Wiederauffüllen des Glykogenangebots und des Zitronensäurezyklus erfolgt durch Anaplerose (z.B. durch eine Erhöhung der Tricarboxylsäurezyklus-Intermediate). Im Herzmuskel erfolgt die Anaplerose des Zitronensäurezyklus v.a. durch die Carboxylierung von Pyruvat. Die Glukose ist ein direkter Vorläufer von Pyruvat, und da Pyruvat wiederum beide Substrate der Zitratsynthese-Reaktion (Acetyl-Co A und Oxalacetat) beliefert, ist es sehr naheliegend, dass GIK eine Art „Starthilfe“ für die Energiegewinnung im postischämischen Myokard darstellen kann.

Letztere Beobachtungen bedeuten jedoch nicht, dass die anaerobe Glykolyse für den Stoffwechsel im Ischämie- und Reperfusionstadium unwichtig ist. Bei Experimenten an isoliert schlagenden Herzen, bei denen zunächst eine Ischämie induziert und danach eine Reperfusion durchgeführt wurde, zeigte sich die anaerobe Glykolyse als ein hoch anpassungsfähiges Notfallsystem, welches unter langen Ischämie-Reperfuions-Zeiten einen schädlichen Energieverlust in den Myozyten vermeiden kann [Schaefer et al. 1995].

Schlussendlich ergänzen sich beide Systeme und sind essentielle, metabolische Stützen des Herzmuskels während Ischämie- und Reperfuionsphasen.

#### **4. Klinische Anwendung von GIK :**

Die Verabreichung von GIK bei Patienten mit AMI wurde in der Vergangenheit oft vermieden, da man die Befürchtung hatte, dass GIK die Zelle mit Energie überhäufen und den ischämischen Schaden durch vermehrte Laktatproduktion vergrössern könnte [Neely et al. 1974]. Neuere Studien haben jedoch gezeigt, dass in der Mehrzahl der Fälle bei den Infarktpatienten ein Kollateralfluss in der akuten Infarktregion existiert, der ungefähr 15 % des Flusses in nichtischämischen Regionen erreicht [Sabia et al. 1992]. Dieser Kollateralfluss reicht aus, um myokardiales Laktat abzutransportieren und dessen inhi-bierenden Effekt auf die Glykolyse zu verhindern [Eberli et al. 1991].

Durch eine grosse Zahl von widersprüchlichen und unschlüssigen klinischen Studien hat GIK bislang keine weite Verbreitung gefunden. Eine grosse Meta-Analyse [Fath-Ordoubadi et al. 1997] untersuchte nochmals all diese Studien der Prä-Reperfusionssära. Nicht berücksichtigt wurden dabei Studien mit zu kleinen Fallzahlen, zu langem Zeitraum bis zur GIK-Applikation oder schlechtem Randomisierungsprotokoll. In den 9 übriggebliebenen Studien mit insgesamt 1932 Patienten konnte bei GIK-Applikation eine 28 %ige Reduktion der Mortalität während des Krankenhausaufenthaltes nachgewiesen werden. Bei vier Studien mit hohen GIK-Konzentrationen (30 % Glukose, 50 IU Insulin und 80 meq K pro Liter) fand man sogar eine 48 %ige Reduktion der in-hospital- Mortalität in der GIK-Gruppe (6.5 % versus 12 % in der Placebo-Gruppe). Diese Mortalitätsreduktion im AMI ist vergleichbar mit dem Erfolg, der durch die Reperfusionstherapie erreicht wurde [GUSTO Investigators 1993; GUSTO IIb Angioplasty Substudy Investigators 1997] und unterstreicht die Vorstellung, dass die metabolische Protektion ischämischen Myokards genauso wichtig sein könnte wie die Reperfusionstherapie an sich. In experimentellen Studien zeigte sich, dass der protektive Effekt von hohen Glukose- und Insulin-Lösungen viel bedeutender nach Wiederherstellung des Koronarflusses bzw. Reperfusionstherapie war als während der Ischämiezeit [Eberli et al. 1991; Cave et al. 2000; Jonassen et al. 2000] Diese Beobachtung lässt vermuten, dass GIK

- die Rate ischämischer Nekrosen verringern kann
- den Zeitraum, in dem die Reperfusionstherapie Myokard retten kann, vergrössern kann und
- die Menge des geretteten Myokards erhöhen kann.

Da heutzutage die Mehrzahl der Patienten im akuten Myokardinfarkt eine Reperfusionstherapie erhält, muss die Rolle von GIK als zusätzliche metabolische Unterstützung neu hinterfragt werden [Apstein et al. 1997].

Die Diabetes Mellitus Insulin-Glucose-Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) –Studie war eine der ersten diesbezüglich durchgeführten Studien bei 620 AMI-Patienten. Es zeigte sich unter Thrombolyse-therapie mit Streptokinase kombiniert mit GIK eine signifikante Reduktion der 1-Jahres-Mortalität von 26 % in der Kontrollgruppe auf 19 %. Allerdings wurden ausschliesslich Diabetiker randomisiert [Malmberg et al. 1995 und 1997].

Ähnlich positive Ergebnisse lieferten die Daten der ECLA-Studie, die den Effekt einer GIK-Therapie bei AMI-Patienten zusätzlich zur Reperfusionstherapie (95 % Thrombolyse, 5% PTCA) untersuchte. Auch hier konnte eine statistisch signifikante Reduktion der Mortalität in der GIK-Gruppe erzielt werden [Diaz et al., The ECLA Collaborative Group 1998].

Von diesem wissenschaftlichen Hintergrund ausgehend, ergab sich für vorliegende Studie folgende Zielsetzung :

## **II. ZIELSETZUNG**

Ziel vorliegender Studie war es, herauszufinden, ob bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt eine Reduktion der Infarktgrösse erreicht werden kann, indem man Ihnen zusätzlich zur Reperfusionstherapie eine Glukose-Insulin-Kalium Infusion verabreicht.

Gleichzeitig sollten Untergruppen definiert werden, die besonders von der GIK-Therapie profitieren.

### **III. METHODIK**

#### **1. Studienpopulation:**

312 Patienten wurden im Verlauf eines Jahres (Oktober 2000 – Oktober 2001) in die Studie aufgenommen. Dabei kamen alle Patienten in Frage, die sich binnen 48 h nach einem mindestens 20 Minuten anhaltenden, typischen thorakalen Schmerzereignis in unserer Klinik vorstellten und gleichzeitig entweder eine relevante ST-Streckenhebung im EKG ( $\geq 0.1$  mV in mindestens zwei Extremitätenableitungen bzw.  $= 0.2$  mV in mind. zwei aufeinanderfolgenden Brustwandableitungen) oder eine Erhöhung der Kreatinkinase (CK) und seines MB-Isoenzymspiegels um mehr als das Doppelte des normalen oberen Grenzwertes zeigten.

Bei allen Populationsmitgliedern wurde eine adäquate Reperfusionstherapie (mechanisch oder thrombolytisch) angestrebt.

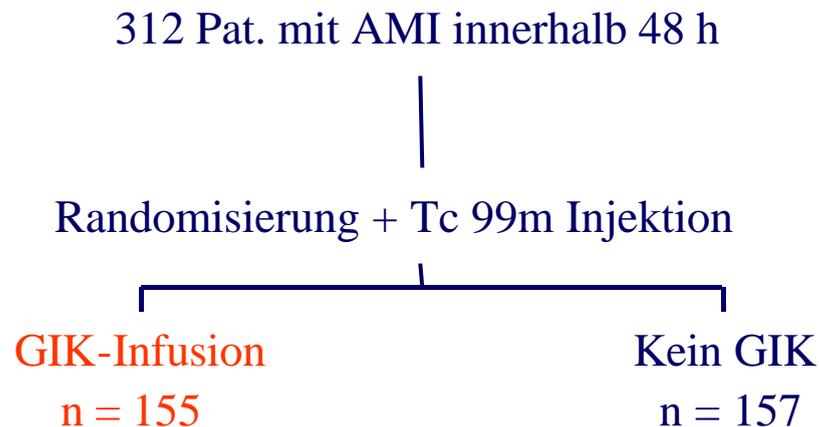
Ausschlusskriterien der Studie waren:

- schwere Nierenerkrankungen (mit Kreatininwerten über 3 mg/dl)
- Hyperkaliämie (über 5 mmol/l)
- Lungenödem

Die Randomisierungsabfolge (siehe Abb. 4) wurde bereits vor Studienbeginn festgelegt : vor der Reperfusionstherapie wurden die Patienten per Zufall mit Hilfe eines geschlossenen Umschlages einem der beiden Studienkollektive zugeteilt.

Vorliegende Studie berücksichtigte in ihrer Durchführung den Willen der Patienten in Form einer erforderlichen, schriftlichen Einverständniserklärung sowie die Grundsätze von Helsinki, deren Einhaltung durch die Ethikkommission der Technischen Universität München überwacht wurde.

**Abbildung 4: Randomisierungsschema der Studie**



## **2. Studiendesign :**

Sofort nach Diagnosestellung eines akuten Myokardinfarkts erhielten alle Patienten intravenös 500 mg Aspirin und einen Heparinbolus von 60 U/ kg (bis zu einem Maximalwert von 5000 U). Alle geeigneten Patienten wurden anschliessend randomisiert (entsprechend eines Computer-erstellten Randomisierungscodes, welcher in verschlossenen Briefumschlägen aufbewahrt wurde) und entweder der GIK-Behandlungsgruppe oder der Kontrollgruppe (ohne GIK-Therapie) zugewiesen. Gleich nach Randomisierung erhielt das Patientenkollektiv der GIK-Gruppe über einen peripheren venösen Zugang eine GIK-Infusion mit folgender Zusammensetzung : 40 IU Insulin + 64 mmol KCl + 1000 ml Glukose 20 %. Die GIK-Infusion wurde dabei über 24 Stunden bei einer Dosierung von 1.8 ml/kg/h verabreicht. Alle 8 Stunden wurden der Blutzuckerspiegels sowie die K<sup>+</sup>-Werte im Serum kontrolliert.

Als Reperfusionssmaßnahme erhielt die Mehrzahl der Patienten eine mechanische PCI, d.h. eine koronare Ballonangioplastie mit oder ohne Stenting, der Rest wurde thrombolytisch folgendermassen behandelt : zunächst bekamen die Lyse-Patienten einen 15 mg Bolus Alteplase

(„Actilyse“, Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Deutschland), anschliessend weitere 35 mg in Form einer 60-minütigen i.v.-Infusion.

Beide Reperfusiongruppen erhielten zusätzlich Abciximab („ReoPro“, Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg, Deutschland) in Form eines Bolus von 0,25 mg/kg Körpergewicht, mit anschliessender kontinuierlicher i.v. Gabe von 0,125 µg/kg/min (bis max. 10 µg/min) über einen Zeitraum von 12 Stunden.

Alle Patienten wurden antithrombozytär über einen Zeitraum von vier Wochen nach Intervention mit 75 mg/d Clopidogrel und 200 mg Aspirin behandelt, unabhängig davon, welche Reperfusionstherapie sie primär erhalten hatten.

Weitere Medikamente wie Beta-Blocker, Nitrate, ACE-Hemmer oder Diuretika wurden nach klinischer Indikation verabreicht.

### **3. Szintigraphische Untersuchungen :**

Vor Randomisierung wurde allen Patienten intravenös Technetium-99m-Sestamibi verabreicht, 6-8 h später eine SPECT-Untersuchung durchgeführt. Desweiteren erfolgte 7-14 Tage nach Randomisierung eine Follow-up-Szintigraphie.

Tc-99m-Sestamibi, auch als Tc-99m-[hexakis(2-methoxy-2-methylpropyl-isonitril)] oder Tc-99m-[hexakis(2-methoxyisobutyl-isonitril)] bezeichnet, ist ein monovalenter, kationischer Komplex, bestehend aus einem Technetium-99m Zentralatom und sechs 2-methoxyisobutyl-isonitril-Molekülen als Liganden. Aufgrund seiner 18 Methylgruppen ist Tc-99m-Sestamibi lipophil [Beller und Watson 1991], was eine schnelle Diffusion durch zelluläre Membranen ermöglicht [Iskandrian 1991].

Die maximale Anreicherung im Myokard beträgt 5 Minuten nach Injektion in Ruhe  $1.2 \pm 0.4$  %, während Belastung  $1.5 \pm 0.4$  % der injizierten Aktivität [Wackers et al. 1989]. Im Tierversuch wurde während der ersten Passage eine myokardiale Extraktionsrate von etwa 65 % ermittelt [Heo et al. 1988; Canby et al. 1990; Mousa et al. 1990]. Tc-99m-Sestamibi wird nicht metabolisiert, die Ausscheidung erfolgt gastrointestinal und renal [Wackers et al. 1989].

Tc-99-m-Sestamibi wird peripher intravenös injiziert. Die Anreicherung in der Herzmuskelzelle ist zunächst von der Anflutung der Substanz mit dem Blutstrom abhängig. Tc-99m-Sestamibi wird passiv über Diffusion in die Myokardzelle aufgenommen [Mousa et al. 1987] und in den Mitochondrien gebunden, kann danach also die Zelle nicht mehr (in wesentlichem Ausmass) verlassen.

Im akuten Myokardinfarkt hat die Kenntnis über die ungefähre Grösse des Infarktareals sowohl prognostische als auch therapeutische Bedeutung.

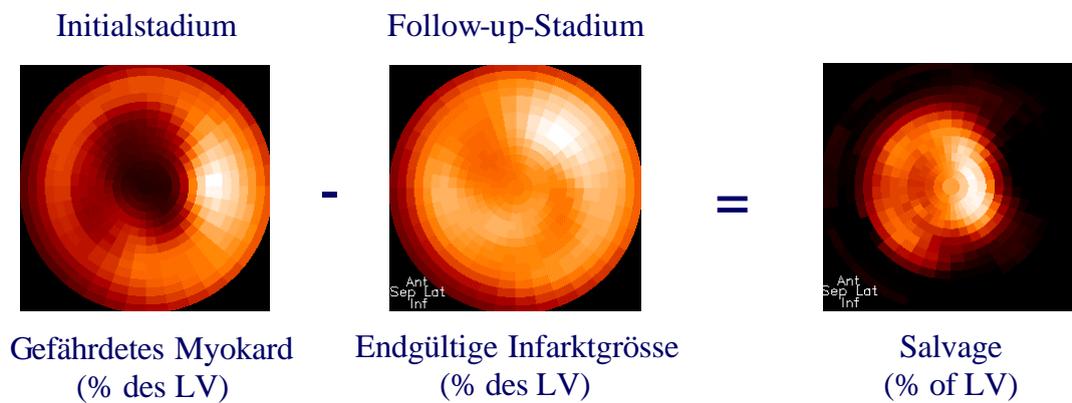
Ein wesentlicher Vorteil bei der Verwendung von Tc-99m-Sestamibi besteht darin, dass es nach Injektion und Aufnahme in die Zellen im Myokard nicht rückverteilt wird. Daher kann die vorherige Perfusion im Infarktareal auch erst nach einer entsprechenden Koronarintervention oder Fibrinolysetherapie dokumentiert werden [Gibbons et al. 1989]. Desweiteren erlauben die günstigen physikalischen Daten des Tc-99m-Sestamibi, nämlich eine hohe Energie von 140 keV und kurze Halbwertszeit von Stunden, besonders im Vergleich zum früher verwendeten Tl-201 eine höhere Dosierung und damit bessere Qualität der Abbildungen und damit natürlich auch eine bessere und genauere Bestimmung der Perfusionsdefekte.

Die Szintigraphischen Untersuchungen in vorliegender Studie wurden mit einem Multihead-Kamerasystem durchgeführt mit low-energy-, high-resolution-Kollimatoren. Die Bilder wurden in einer 64 x 64 Matrix erzeugt bei einer Akquisitionszeit von 40 Sekunden pro Bild. Mithilfe einer ICON (Version 6.0.2) Software wurden dabei transversale Schnittbilder erstellt. Unter Verwendung besonderer Messverfahren konnten wir die relative Verteilung der radioaktiven Aktivität des zuvor injizierten Tc-99m-Sestamibi, und damit indirekt die Perfusion, über den ganzen linken Ventrikel wie auf einer Landkarte darstellen. Jede dieser „polar maps“ wurde auf ihren eigenen Maximalwert geeicht. Die Grösse des Defekts wurde so unter Benutzung eines Grenzwertes von 50 % bestimmt, der aus früheren Studien abgeleitet wurde [Gibbons 1989; O'Connor 1995]. Alle Messungen wurden von Angestellten des Nuklearmedizinischen Instituts der Technischen Universität München durchgeführt, welche keinerlei Information über die Studiengruppenzugehörigkeit der Patienten erhielten. Die quantitativen Messungen beinhalteten: den initialen Perfusionsdefekt (im initialen Szintigramm), die endgültige Infarktgrösse (endgültiger Perfusionsdefekt im Follow-up-Szintigramm), den Anteil an gerettetem Myokard („Myokardial

Salvage“ = Differenz zwischen initialem und endgültigem Perfusionsdefekt) und den myokardialen Rettungsindex („Salvage Index“ =Verhältnis zwischen dem Anteil an gerettetem Myokard und dem initialen Perfusionsdefekt).

**Abbildung 5: Salvage und Salvage-Index**

## Szintigraphie



$$\text{Salvage Index} = \frac{\text{Salvage}}{\text{Gefährdetes Myokard}}$$

#### **4. Studienendpunkte und Definitionen :**

Als **primärer Endpunkt** der Studie diente der Salvage Index. **Sekundärer Endpunkt** war die Mortalität innerhalb der folgenden 6 Monate nach Randomisierung. Ausserdem wurden auch andere negative Ereignisse wie Re-Infarkt und Apoplex aufgezeichnet.

Diagnosekriterien für einen **Re-Infarkt** : typische Brustschmerzen, neue ST-Strecken-Veränderungen und ein Ansteigen der CK-Werte auf mindestens 50 % über den vorausgegangenen Wert in wenigstens zwei Stichproben, wobei mindestens ein Wert von 240 U/Liter erreicht werden musste.

Ein **Apoplex**, definiert als akutes neurologisches Ereignis von mindestens 24 h Dauer mit fokalen Zeichen und Symptomen, die nicht anders zu erklären sind, wurde mittels einer CT- oder MRT-Aufnahme des Kopfes gesichert. Nach den GUSTO-Kriterien [The GUSTO-Investigators 1993] umfasste diese Diagnose primär den hämorrhagischen Apoplex (eingeschliesslich zerebraler Blutungen und subduralen Hämatomen), den sekundär eingebluteten oder rein ischämischen Apoplex, sowie Schlaganfälle unklarer Genese.

Zur Charakterisierung der beiden Studienpopulationen galten folgende Definitionen :

**Nikotinkonsum** : Entsprechend den Kriterien der WHO gilt als Nicht-Raucher, wer seit mindestens 10 Jahren nicht (mehr) regelmässig Zigaretten konsumiert hat; als Ex-Raucher, wer mindestens 6 Monate vor Studieneinschluss aufgehört hatte zu rauchen, und als Raucher, wer innerhalb der letzten 6 Monate noch Zigaretten geraucht hatte.

**Hypercholesterinämie** : definiert ab einem Plasmacholesterinwert über 240 mg/dl.

**Diabetes mellitus** : Die Gruppe der Diabetiker umfasste bei uns alle Patienten mit einem vordiagnostizierten Diabetes (unter Insulintherapie oder oraler Antidiabetikatherapie), oder deren Nüchtern-Blutzuckerwerte mindestens zweimal während des Krankenhaus-aufenthaltes über 140 mg/dl erhöht waren.

### **KILLIP-Klassifikation** der Herzinsuffizienz nach Infarkt :

Bei Klinikaufnahme wurden alle Patienten körperlich untersucht und je nach klinischem Befund einem Stadium der Killip-Klassifikation zugeordnet :

- Killip I : keine pulmonale Stauung
- Killip II : Rasselgeräusche über < 50 % der Lunge, 3. Herzton, erhöhter zentraler Venendruck
- Killip III : manifestes Lungenödem, Rasselgeräusche über > 50 % der Lunge
- Killip IV : kardiogener Schock

### **TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) - Fluss - Klassifikation :**

Um den Erfolg einer Reperfusionstherapie quantifizieren zu können, wurde während einer Koronarangiographie der Fluss in dem entsprechenden Koronargefäß mittels Kontrastmittelinjektion gemessen und der TIMI-Fluss-Klassifikation zugeordnet :

Grad 0 : Keine Perfusion:

kein antegrader Kontrastmittelfluss distal der Stenose

Grad 1 : Penetration des Kontrastmittels ohne Perfusion:

das Kontrastmittel penetriert die Stenose, wird aber dahinter nicht weiterverteilt und füllt das Koronargefäß nicht aus

Grad 2 : Partielle Perfusion:

das Kontrastmittel passiert die Stenose und füllt das dahinter liegende Koronargefäß aus, wird aber langsamer verteilt bzw. ausgewaschen als proximal der Stenose und in den anderen Koronararterien

Grad 3 : Komplette Perfusion:

der antegrade Fluss und die Clearance des Kontrastmittels sind im betroffenen Gefäß gleich schnell wie proximal der Stenose und in nicht betroffenen Koronararterien

Das **klinische Follow-Up** basierte auf einem telefonischen Kontakt (ca. 30 Tage nach Randomisierung) mit dem Patienten und/oder dessen Angehörigen oder behandelnden Ärzten sowie einer Wiedervorstellung in unseren Kliniken 6 Monate nach Randomisierung. Bei Hinweisen auf kardiale Symptomatik, wurden die Patienten angehalten, bei einem Arzt oder den Ambulanzen unserer Kliniken zumindest eine gründliche klinische Untersuchung und elektrokardiographische Kontrolle vornehmen zu lassen.

## **5. Statistische Methoden :**

Die Studie wurde so angelegt, dass sie mit 80 %iger Wahrscheinlichkeit einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Populationen aufzeigt, falls man eine Erhöhung des Salvage Index von 33 % veranschlagt. Den Alpha-Wert legten wir auf 0.05 fest. Auf Grundlage früherer Studien mit AMI-Patienten [Schömig et al. 2000; Kastrati et al. 2002], die entweder PCI oder eine Lysetherapie erhalten hatten, veranschlagten wir einen Salvage Index von 0,4 in der Kontrollgruppe und 0,53 in der GIK-Gruppe. Von dieser Datenlage ausgehend benötigten wir 120 Patienten in beiden Gruppen. Insgesamt wurden 312 Patienten eingeschlossen, da erfahrungsgemäß mit fehlenden Verlaufs-Szintigraphien gerechnet werden musste. Alle Analysen wurden auf einer intention-to-treat-Basis durchgeführt.

Desweiteren wurden im Studienprotokoll zwei Untergruppen zur separaten Auswertung festgelegt: Patienten, die sich innerhalb von 6 h ab Symptombeginn in unseren Kliniken vorstellten sowie die Gruppe der Diabetiker.

Alle Ergebnisse sind als Mediane (mit 25ster und 75ster Perzentile) oder als Summe bzw. Proportionen dargestellt. Gruppenunterschiede bei kategorischen Daten wurden mit Hilfe der zweiseitigen Chi-Quadrat-Analyse bzw. des Fisher-Tests (wenn Werte unter 5 zu erwarten waren), bei kontinuierlichen Daten mittels nonparametrischem, zweiseitigem Wilcoxon-Test ermittelt.

Für die Überlebensanalyse verwendeten wir die Methode nach Kaplan-Meier. Unterschiede in den Überlebensparametern wurden mit dem zweiseitigen Log-Rank-Test untersucht.

Statistische Signifikanz wurde ab einem p-Wert von = 0,05 angenommen.

## IV. ERGEBNISSE

### 1. Klinische Charakteristika der Patienten :

Von den insgesamt 312 Studienpatienten wurden 155 zur GIK-Gruppe, die restlichen 157 zur Kontrollgruppe randomisiert. Die wichtigsten klinischen Parameter sind in den nachfolgenden Tabellen 1 und 2 dargestellt, wobei diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede in beiden Gruppen festgestellt werden konnten. Die Mehrheit der Patienten erhielt eine Reperfusionstherapie mit PCI (Stenteinlage oder PTCA), vgl. Abbildung 6.

**Tabelle 1. Demographische und klinische Charakteristika**

	GIK (n=155)	Kontrolle (n=157)	P Wert
Alter, Jahre	60.8 [52.7, 70.5]	64.1 [54.9, 72.1]	0.20
Frauen, n (%)	44 (28.4)	43 (27.4)	0.84
Hypertonus, n (%)	106 (68.4)	114 (72.6)	0.41
Diabetes, n (%)	35 (22.6)	37 (23.6)	0.845
Raucher, n (%)	58 (37.4)	59 (37.6)	0.98
Cholesterinspiegel, mg/dl	210 [175, 241]	208 [177, 237]	0.53
Herzinfarkt in der Anamnese, n (%)	15 (9.7)	18 (11.5)	0.61
PTCA in der Anamnese, n (%)	17 (11.0)	20 (12.7)	0.63
ACB in der Anamnese, n (%)	5 (3.2)	6 (3.8)	0.77

Alle Daten sind Mediane [25ste, 75ste Perzentile] oder absolute Patientenzahlen (in %).

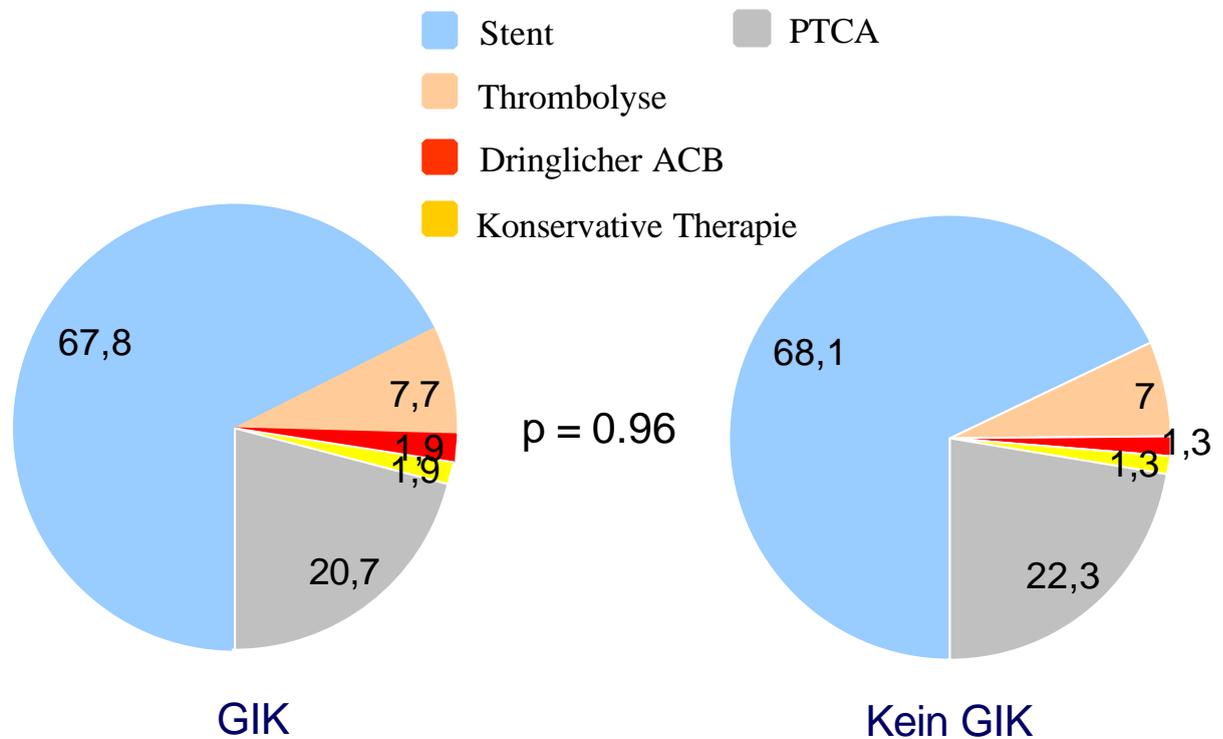
**Tabelle 2. Infarktcharakteristika , Hämodynamischer Status und primäre Reperfusionsmethode**

	GIK (n=155)	Kontrolle (n=157)	P Wert
Infarktlokalisierung, n (%)			0.50
- Anterior	62 (40.0)	58 (36.9)	
- Inferior	64 (41.3)	61 (38.9)	
- Lateral	29 (18.7)	38 (24.2)	
Infarkt mit ST-Hebung, n (%)	126 (81.3)	125 (79.6)	0.71
Killip Klasse, n (%)			0.75
- 1	105 (67.7)	109 (69.4)	
- 2, 3 oder 4	50 (32.3)	48 (30.6)	
Systolischer Blutdruck (mm Hg)	127 [120, 149]	130 [120, 150]	0.57
Diastolischer Blutdruck (mm Hg)	76 [70, 82]	79 [70, 82]	0.72
Herzfrequenz (Schläge/min)	75 [67, 86]	75 [65, 85]	0.27
Zeit bis Aufnahme (min)	540 [170, 1060]	420 [150, 990]	0.37
Zeit Ankunft - Reperfusionstherapie* (min)	80 [50, 112]	80 [60, 130]	0.28

\*Zeit Ankunft-Reperfusionstherapie : Intervall zwischen Aufnahme und Beginn der Reperfusionstherapie (Perkutane Koronarintervention oder Thrombolyse)

Die Daten sind Mediane [25<sup>ste</sup>, 75<sup>ste</sup> Perzentile] oder Patientenzahlen (in %).

**Abbildung 6: Primäre Reperfusionstherapie (Angaben in %)**



Therapieabbrüche : Bei 23 GIK-Patienten (entspricht 15 % der GIK-Gruppe) musste die GIK-Infusion nach  $8,5 \pm 6,9$  h aufgrund folgender Ereignisse abgebrochen werden: Phlebitis (8 Patienten), Hyperglykämie (5 Patienten), Hyperkaliämie (4 Patienten), dringliche Bypassoperation (3 Patienten), Lungenödem (2 Patienten) und Oligurie (1 Patient).

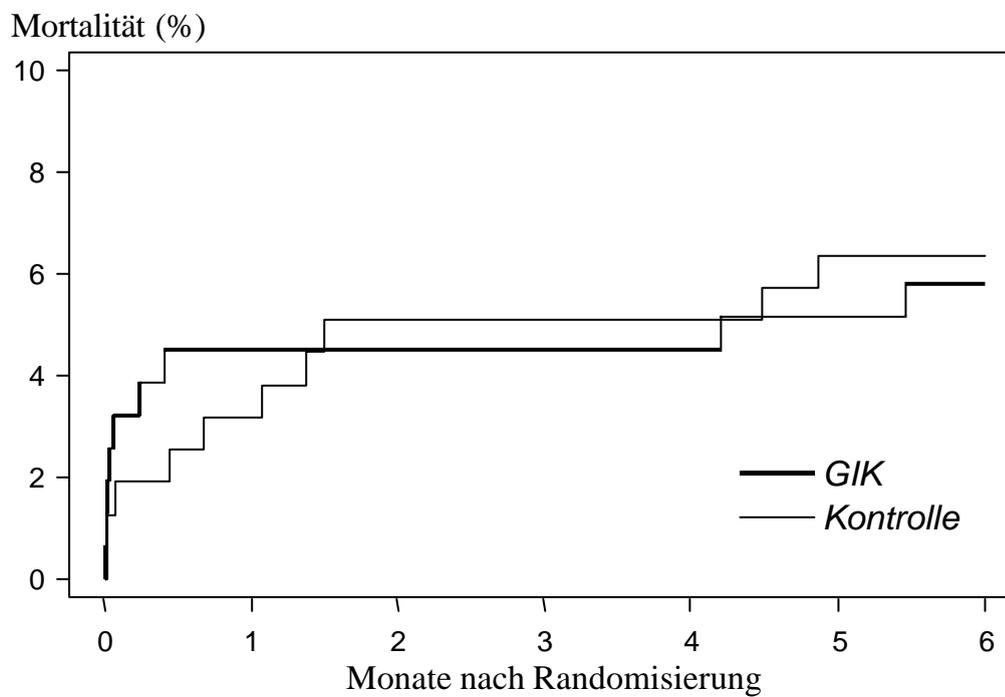
Während der ersten 30 Tage nach Randomisierung gab es in der GIK-Gruppe 7 Todesfälle (4.5 %), in der Kontrollgruppe starben 5 Patienten (3.2 %): p-Wert = 0.54.

## 2. Sekundärer Endpunkt : Mortalität und klinische Ereignisse

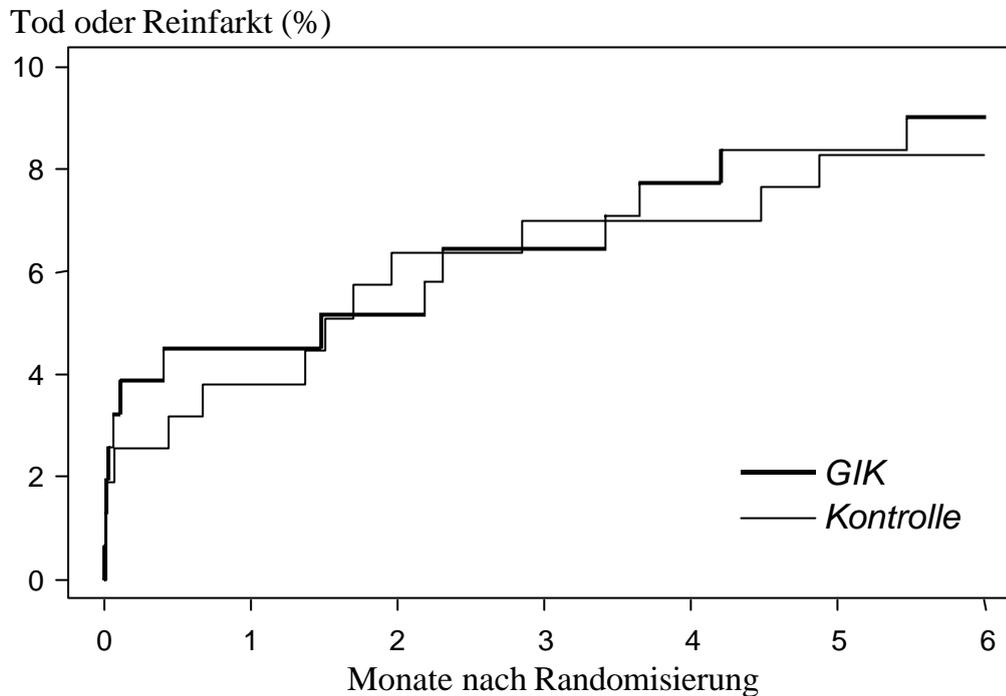
**Tabelle 3: Mortalität, Reinfarkt und Apoplex bis 6 Monate nach Intervention**

	GIK (%)	Kein GIK (%)	p	relatives Risiko
Mortalität	5,8	6,4	0,85	0,92
Re-Infarkt	3,9	2,5	0,73	
Apoplex	1,3	1,3		

**Abbildung 7: Mortalität (%) bis 6 Monate nach Randomisierung**



**Abbildung 8: Tod oder Reinfarkt (%)**



**3. Szintigraphische Ergebnisse und primärer Endpunkt (Myocardial Salvage) :**

Vollständige szintigraphische Daten (initiale Szintigraphie und follow-up-Szintigraphie) waren bei 127 Patienten der GIK-Population (81.9 %) und 128 Patienten der Kontrollgruppe (81.5 %) vorhanden. Die Ergebnisse sind in nachfolgender Tabelle dargestellt.

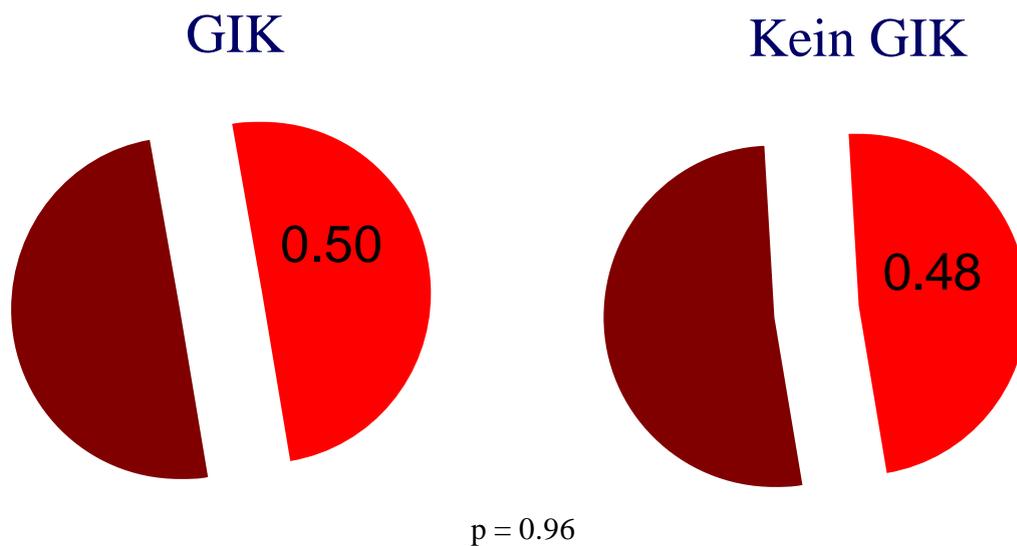
**Tabelle 4: Szintigraphische Daten**

	GIK (n=127)	Kontrolle (n=128)	P Wert
Initiale Grösse des Perfusionsdefektes (%LV)	22.0 [12.5, 37.0]	21.5 [14.0, 34.3]	0.89
Endgültige Infarktgrösse (%LV)	9.0 [2.0, 20.0]	8.5 [3.0, 21.0]	0.67
Grösse des Myocardial Salvage (% LV)	9.0 [2.0, 18.5]	9.5 [4.0, 17.0]	0.87

Daten sind Mediane [25ste, 75ste Perzentile]; LV = linker Ventrikel

**Abbildung 9: Primärer Endpunkt: Salvage Index**

## Salvage Index



Beide Gruppen verfügten über einen vergleichbaren initialen Perfusionsdefekt und eine ähnliche finale Infarktgrösse. Der primäre Endpunkt der Studie, der Salvage Index, lag im Median bei 0.5 [25ste, 75ste Perzentile: 0.18, 0.87] in der GIK-Gruppe und bei 0.48 [25ste, 75ste Perzentile: 0.27, 0.78] in der Kontrollgruppe, entsprechend einem p-Wert von 0.96 (vgl. Abb.9). Wenn man lediglich die Patienten berücksichtigt, bei denen die GIK-Therapie vollständig durchgeführt wurde (also die 23 Patienten mit Therapieabbruch herausnimmt), liegt der Salvage-Index bei einem Median von 0.48 [25ste, 75ste Perzentile: 0.18, 0.87].

Der primäre Endpunkt der Studie wurde desweiteren auch noch in verschiedenen Untergruppen analysiert, die Ergebnisse sind in Tabelle 6 dargestellt, in der Art, dass die Differenz und das 95 %-Konfidenzintervall im Salvage-Index gezeigt werden.

In Übereinstimmung mit dem Gesamtergebnis der Studie, sah man auch in fast allen Untergruppen keinen Benefit der GIK-Therapie - mit Ausnahme der Diabetiker. Der Salvage Index war bei den Diabetikern mit GIK-Therapie signifikant grösser als in der Kontrollgruppe, mittlerer Unterschied 0.19 [95 % Konfidenzintervall, 0.01 bis 0.37].

Aufgrund dieser positiven Ergebnisse der GIK-Therapie bei den Diabetikern untersuchten wir diese Population noch genauer: wir verglichen die wichtigsten Charakteristika der Diabetiker in der GIK-Gruppe mit denen der diabetischen Patienten in der Kontrollgruppe. Wie in Tabelle 5 zu sehen, fanden sich dabei keinerlei signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Zusätzlich konstruierten wir mit den Daten der gesamten Studienpopulation ein multiples lineares Regressionsmodell mit dem Salvage Index als abhängige Variable sowie folgenden unabhängigen Variablen: Alter, Geschlecht, Diabetes und die übrigen kardiovaskulären Risikofaktoren, Infarktlokalisierung, Anteil mit ST-Hebungs-Infarkt, Zeit vom Symptombeginn bis zur Aufnahme, Zeit von der Ankunft bis zur Reperfusionstherapie, Art der Reperfusionstherapie, Studienarm (GIK oder Kontrolle) und Diabetiker-Studienarm.

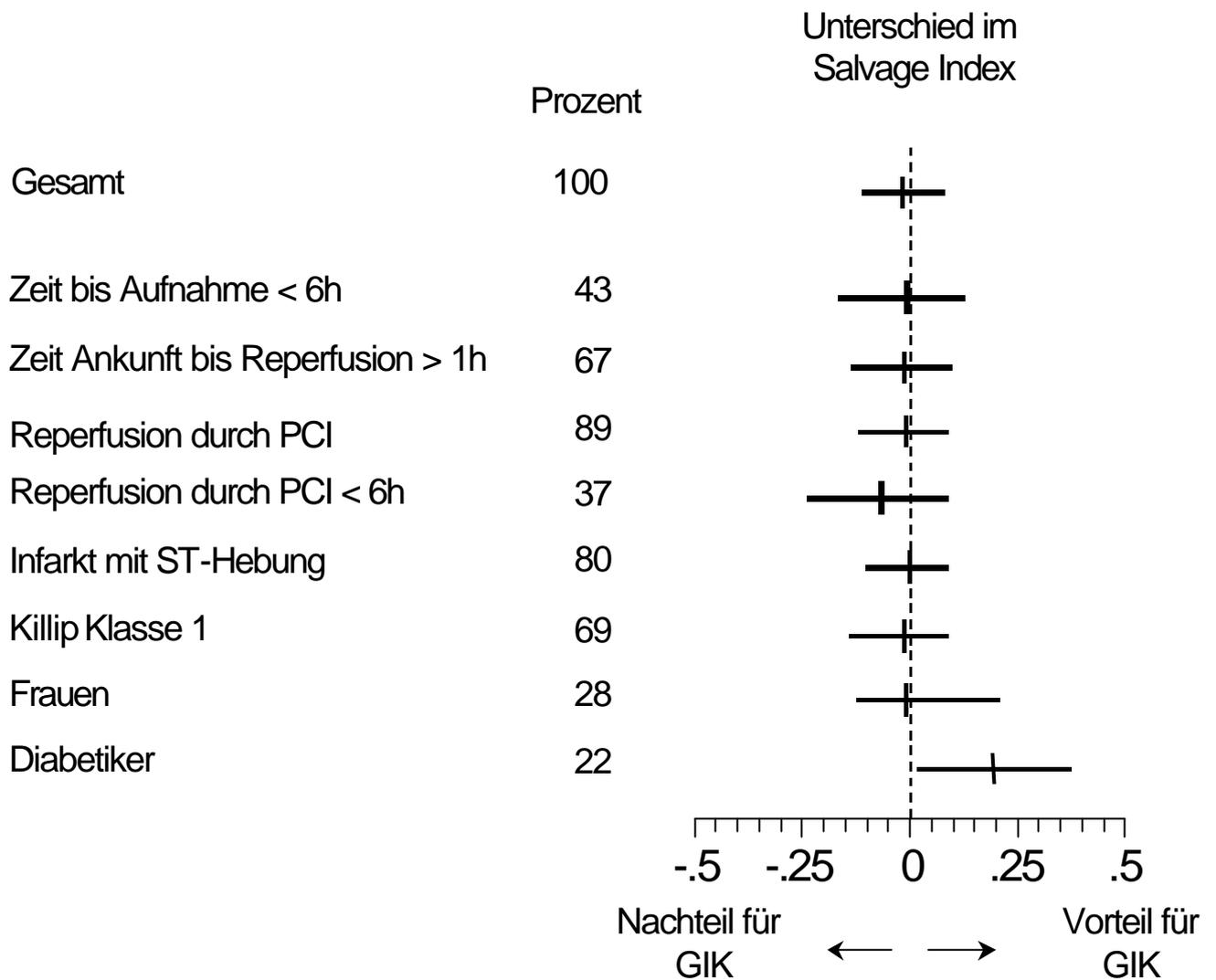
Diese Multivariantenanalyse zeigte eine signifikante Wechselwirkung zwischen dem Vorhandensein von Diabetes und der Effektivität von GIK [angepasster P-Interaktion-Wert = 0.037]., welche die Ergebnisse der obenerwähnten Univariantenanalyse (mit einem grösseren Salvage Index bei den GIK-behandelten Diabetikern) bestätigt.

**Tabelle 5: Daten der Diabetiker-Subgruppe**

	GIK	Kontrolle	P
	(n=35)	(n=37)	Wert
Alter, Jahre	65.5 [54.3, 74.5]	68.3 [56.7, 73.7]	0.76
Frauen, n (%)	12 (34.0)	10 (27.0)	0.50
Hypertonus, n (%)	29 (82.9)	32 (86.5)	0.67
Raucher, n (%)	15 (43.0)	12 (32.0)	0.36
Hypercholesterinämie, n (%)	35 (100.0)	36 (97.3)	0.33
IDDM, n (%)	5 (14.3)	10 (27.0)	0.18
Infarktlokalisierung, n (%)			0.20
- Anterior	17 (48.6)	11 (29.7)	
- Inferior	11 (31.4)	13 (35.1)	
- Lateral	7 (20.0)	13 (35.1)	
Zeit bis Aufnahme (min)	375 [200,825]	380 [180,990]	
Zeit Ankunft bis Reperfusion (min)	80 [51,105]	85 [57,119]	
Primäre Reperfusionstherapie, n (%)			
- Stent	23 (65.7)	21 (56.8)	
- PTCA	9 (25.7)	12 (32.4)	
- Thrombolyse	2 (5.7)	4 (10.8)	
- ACB	1 (2.9)	0 (0.0)	

Daten sind Mediane [25ste, 75ste Perzentile];IDDM = insulinpflichtiger Diabetes Mellitus

**Tabelle 6: Salvage Index verschiedener Untergruppen**



Die mittleren Differenzen im Salvage Index und ihr 95 %-Konfidenzintervall bezogen auf einige Charakteristika : die GIK Gruppe im Vergleich mit der Kontrollgruppe. PCI= Percutane Coronar-Intervention. Die Zahlen in der Spalte "Prozente" beschreiben die Grösse der Subpopulation als Teil (%) der Gesamt-Studienpopulation.

## V. DISKUSSION

### 1. Diskussion der Ergebnisse :

Wir untersuchten den Effekt einer GIK-Infusion auf den Anteil geretteten Myokards (Myocardial Salvage) bei Patienten, die im akuten Myokardinfarkt mit einer Reperfusionstherapie behandelt wurden. Als primärer Endpunkt wurde dabei erstmals der GIK-Effekt auf den szintigraphisch bestimmten Myocardial Salvage Index untersucht. Die beste Methode, den Effekt einer zusätzlichen Therapie im AMI zu beleuchten, wäre sicherlich, die Patienten-Mortalität zu vergleichen. Da die Reperfusionstherapie an sich jedoch die Mortalität schon stark senkt, bräuchte man sehr hohe Fallzahlen, um noch einen signifikanten Vorteil der zusätzlichen Therapie erkennen zu können. Daher haben sich in letzter Zeit andere Messgrößen als Endpunkte etabliert: globale linksventrikuläre Funktion, endsystolisches Volumen, regionale Wandbewegungsstörungen und Kreatinkinasespiegel im Serum. In mehreren Studien zeigte sich, dass die Perfusionsszintigraphie ähnliche Ergebnisse zur Abschätzung der Infarktgröße liefern kann [Gibbons et al. 2000; Christian et al. 1990 und 1991; Behrenbeck et al. 1991] und zugleich einige Vorteile aufweist: im Gegensatz zu Messungen der linksventrikulären Funktion werden die Bilder bei der Darstellung der Perfusion nicht durch Arrhythmien, Kardiomyopathien, auf Klappenfehlern beruhenden Herzveränderungen oder durch die Ventrikelfüllung verfälscht [Gibbons et al. 2000]. Desweiteren ist die Perfusionsszintigraphie auch gegenüber den Phänomenen des „myocardial stunning“ oder der „hibernation“ (bei denen trotz postischämischer - beim stunning sogar kompletter - Reperfusion die Phasen kontraktile Dysfunktion des Herzmuskelgewebes fortdauern) unempfindlicher [Christian et al. 1990 und 1997]. Ausserdem konnte eine signifikante Assoziation zwischen ermittelter Infarktgröße durch Sestamibi-Szintigraphie und AMI-Mortalität nach Reperfusionstherapie [Miller et al. 1995 und 1998; Burns et al. 2002; Gibbons et al. 2000] sowie eine enge Korrelation zwischen der mit SPECT + Sestamibi ermittelten Infarktgröße und der histologisch bestimmten Myokardfibrosierung [Medrano et al. 1996] belegt werden. Vor diesem wissenschaftlichen Hintergrund und in Anbetracht der kleinen Fallzahlen schien uns der Myocardial Salvage Index als primärer Endpunkt geeignet.

In vorliegender Studie hatten etwa 80 % der Patienten einen Infarkt mit ST-Hebung, ein Drittel von ihnen zeigte eine Killip-Klasse >1 und PCI wurde in 90 % der Fälle durchgeführt. Zusätzlich wurde ein Glykoprotein IIb/IIIa-Inhibitor bei der Reperfusionstherapie verwendet. Insgesamt konnte die GIK-Therapie in 85 % der Patienten vollständig durchgeführt werden. Das wichtigste Ergebnis

dieser Studie ist, dass die metabolische Unterstützung mittels GIK-Infusion weder zu einer Vergrößerung des Myokardial Salvage noch zu einer Verbesserung der klinischen Parameter bei Patienten mit AMI und Reperfusionstherapie führt. Die Daten der Studie lassen aber vermuten, dass die GIK-Therapie einen positiven Effekt auf den Myokardial Salvage bei Diabetikern mit AMI hat. Mit diesen Resultaten steht unsere Studie im Einklang mit einigen [Ceremuzynski et al. 1999; van der Horst 2003], aber nicht mit allen Studien [Diaz et al. (ECLA Studiengruppe) 1998], die seit Beginn der Reperfusionstherapie über die Effektivität einer GIK-Therapie verfasst wurden. Die Variabilität in den Ergebnissen der GIK-Therapie wurde auf unterschiedliche GIK-Lösungen, Patientencharakteristika sowie verschiedene Reperusionsstrategien zurückgeführt. In den Estudios Cardiológicos Latinoamericana (ECLA) [Diaz et al. 1998] wurden zwei unterschiedliche GIK-Dosierungen bei AMI-Patienten verwendet: eine Hochdosis-Therapie mit einer Infusion, die sich aus 0.37 g Glukose, 0.12 mmol KCl und 0.07 IE Insulin/kg/h zusammensetzte sowie eine niedrigdosierte Therapielösung, bestehend aus einer Infusion mit weniger als 30 % der obengenannten Konzentrationen. Unter den meist thrombolytisch behandelten Patienten fand sich unter gleichzeitiger GIK-Therapie eine signifikante Reduktion der Mortalität während des Krankenhausaufenthaltes (5,2 % versus 15,2 % in der Kontrollgruppe). Dabei ist anzumerken, dass die Kontrollgruppe trotz Reperfusionstherapie mit 15,2 % eine Mortalitätsrate aufwies, die doppelt so hoch ist wie in anderen grossen Thrombolyse-Studien mit AMI [The GUSTO Investigators 1993]. Selbst bei den nicht-reperfundierten Patienten fand man eine niedrigere Mortalitätsrate (6,7 %). Diese Studie zeigte ausserdem, dass der Benefit von GIK, in der Gruppe mit dem Hochdosis-Regime weitaus grösser ausgeprägt war: die 1-Jahres-Mortalität konnte in dieser Population um 37 % gesenkt werden.

Dieses Ergebnis bestätigt die Studie von Ceremuzynski et al., welche unter Niedrigdosis-Therapie keinen Benefit zeigte [Ceremuzynski et al. 1999]. Wir verwendeten in der vorliegenden Studie daher ein Hochdosis-Regime, konnten jedoch trotzdem keinen positiven Effekt auf den Myocardial Salvage bzw. die Mortalitätsrate feststellen.

Dieses negative Resultat steht in Einklang mit den Daten der bislang grössten prospektiven, randomisierten Studie über die GIK-Therapie beim akuten Myokardinfarkt: Van der Horst et al. untersuchten bei 940 AMI-Patienten den Effekt einer GIK-Infusion zusätzlich zur PTCA-Reperfusionstherapie [Van der Horst et al. 2003]. Dabei ergab sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der 30-d-Mortalitätsrate (4,8 % in der GIK-Gruppe gegenüber 5,8 % in der Kontrollgruppe) in beiden Kollektiven. Lediglich in der Subgruppe, die bei Aufnahme keine Zeichen der Herzinsuffizienz aufwies (= Patienten mit Killip 1) konnte man eine signifikante Reduktion der

30-d-Mortalität von 4,2 % in der Kontrollgruppe auf 1,2 % in der GIK-Gruppe feststellen ( $p=0.01$ ). Patienten mit Killip = 2 profitierten nicht von der Therapie, vielmehr lag die 30-d-Mortalität in der GIK-Gruppe mit 36 % fast 10 % höher als in der Kontrollgruppe. Letzteres wurde auf die hohe Volumenbelastung (mit 3 ml/kg/h doppelt so hoch wie in der ECLA-Studie) zurückgeführt.

Ein weiterer Punkt, der die Effektivität der GIK-Infusion auf AMI-Patienten beeinflussen kann, sind die Patientencharakteristika. In der Diabetes Mellitus Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) Studie (Malmberg et al. 1995 und 1997) zeigte sich bei diabetischen Patienten unter GIK Therapie eine 28 %ige Reduktion der Mortalität. Die Subgruppenanalyse, welche in unserer Studie bei Patienten mit Diabetes durchgeführt wurde, zeigte, dass ein verbesserter Myocardial Salvage die Hauptursache für den klinischen Benefit der Patienten in der DIGAMI – Studie gewesen sein dürfte.

Einige Mechanismen können bei der Erklärung helfen, warum Diabetiker einen höheren Benefit unter der GIK-Therapie erzielen: allgemein findet man bei AMI-Patienten erhöhte Tumor- Nekrose-Faktor(TNF)-a-Spiegel mitsamt seiner negativen Effekte [Cain et al. 1999]. Patienten mit Diabetes Mellitus neigen zudem öfter zu erhöhten TNF-a-Spiegeln als nicht-diabetische Patienten [Pickup et al. 2000]. Insulin besitzt einige Eigenschaften, die daher bei Diabetikern sehr hilfreich sein können: die exogene Injektion von Insulin führt zur Hemmung der TNF-a-Produktion [Satomi et al. 1985]. Zusätzlich kann Insulin die Produktion von Super-Oxid unterdrücken [Boichot et al. 1999], die Produktion von Nitrit-Oxid erhöhen [Sobrevia et al. 1997] und die Aktivität von Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (PAI)-1 vermindern [Jain et al. 1993; Davi et al. 1990]. Ausserdem maximiert die Verabreichung von Insulin die Glukoseaufnahme im ischämischen Myokard, besonders bei verminderter Insulinsensitivität [Sun et al. 1994].

Unsere Resultate bezüglich der diabetischen Patienten müssen auf alle Fälle in der Zukunft noch durch grössere, speziell designte Studien evaluiert werden.

Es wird vermutet, dass GIK sowohl während der Ischämiephase als auch während der Reperfusion im AMI zur myokardialen Protektion beiträgt [Apstein et al. 1997; Oliver et al. 1994; Apstein 1998]. Obwohl man erwarten könnte, dass GIK schon bei Patienten mit schneller Vorstellung nach Symptombeginn nützlich ist, konnte dies in unserer Subanalyse mit Patienten, die ein Schmerz-Aufnahme-Intervall < 6 h aufwiesen, nicht bestätigt werden. Bei Patienten mit einem Intervall > 1h von der Ankunft im Spital bis zum Beginn der Reperfusionstherapie konnte man ebenfalls keine Vorteile durch die GIK-Infusion erzielen.

Es scheint, dass die Protektion des ischämischen Myokards durch GIK den Benefit, der schon allein durch die Reperfusionstherapie (v.a. PCI) erreicht wird, nicht zusätzlich vergrößert.

Diese Erkenntnisse sollten in erfahrenen, grossen Zentren bei der Primärversorgung des AMI berücksichtigt werden und nicht für andere Zwecke (wie z.B. zur Verzögerung der rettenden Reperfusionstherapie) extrapoliert werden. In letzterer Situation kann der schnelle Beginn einer GIK-Infusion dazu dienen, „Zeit zu gewinnen“, bis der Blutfluss zum gefährdeten Myokard wieder hergestellt ist [Apstein 1998].

Experimentell zeigte die GIK-Infusion positive Effekte auf das post-ischämische Myokard [Depre et al. 1999; Jonassen et al. 2000], vor allem wenn sie ohne Verzögerung der Reperfusionstherapie erfolgt [Jonassen et al. 2001]. Zum Zeitpunkt der Reperfusion ist der Fettsäuremetabolismus stark erhöht und spielt eine wichtige Rolle für die Entstehung eines Reperfusionsschadens [Depre et al. 1999]. Einer der nützlichen Effekte von GIK ist die Reduktion der Anzahl freier Fettsäuren [Depre et al. 1999]. Reperfusionsschäden, welche stets durch einen multifaktoriellen Prozess entstehen, können den rettenden Effekt der Wiederherstellung des Blutflusses in der Infarkt-versorgenden Arterie begrenzen [Roe et al. 2001].

Die dominierende Reperfusionsstrategie in der vorliegenden Studie war die PCI. Diese zeigte sich im Vergleich mit der Thrombolyse sowohl hinsichtlich des Myocardial Salvage als auch der klinischen Ergebnisse als stark überlegen [Weaver et al. 1997; Schömig et al. 2000; Kastrati et al. 2002]. Zusätzlich verabreichten wir allen Patienten Abciximab. Dieser Antikörper verbessert die Mikrozirkulation [Neumann et al. 1998] und verringert das Risiko eines Reperfusionsschadens [Coller 1999]. Der fehlende positive Effekt von GIK auf den Myocardial Salvage in unserer Population spricht keineswegs gegen einen möglichen Benefit dieser Therapie während der Reperfusion; es zeigt lediglich, dass, wenn man auf eine Reperfusionsstrategie setzt, die primär aus PCI und Abciximab besteht, der zusätzliche Beitrag von GIK eine Relevanz hat, die nur schwer klinisch gemessen werden kann.

GIK mag ausserdem in gewissen Subgruppen von Nutzen sein, wie im Falle der Diabetiker in dieser Studie.

Sowohl die 15 % Abbruchrate der Infusion in der GIK-Gruppe als auch die 20 % fehlenden kompletten szintigraphischen Untersuchungen stellen Limitationen vorliegender Studie dar, die man beim Bewerten der Ergebnisse bedenken sollte. Desweiteren handelt es sich nicht um eine Doppel-Blind-Studie, sondern um ein Open-label-Design und es besteht die Möglichkeit, dass der Benefit von GIK nicht mit dem Myocardial Salvage assoziiert ist.

## **2. Schlussfolgerungen :**

Bei Patienten im akuten Myokardinfarkt, welche mit einer Reperfusionstherapie - bestehend aus überwiegend primärer koronarer Intervention in Kombination mit systemischer Applikation von Abciximab - behandelt werden, ist die routinemässige Gabe einer Glukose-Insulin-Kalium-Infusion nicht mit einem gesteigerten Anteil an gerettetem Myokard (= Myocardial Salvage) assoziiert. Die Befunde der vorliegenden Studie legen ausserdem nahe, dass Diabetiker im akuten Myokardinfarkt eine Teilgruppe darstellen, die unter GIK-Therapie einen erhöhten Myocardial Salvage aufweisen.

## VI. ZUSAMMENFASSUNG

Eine metabolische Unterstützung des Myokards im akuten Myokardinfarkt (AMI) führt zu einem verbesserten Überleben – v.a. bei reperfundierten Patienten. Wir untersuchten in dieser randomisierten Studie erstmalig, ob eine Glukose-Insulin-Kalium(GIK)-Infusion bei Patienten im AMI den Anteil an gerettetem Myokard (=Myocardial Salvage) erhöht.

Es wurden in diese Untersuchung insgesamt 312 Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt aufgenommen. Davon wurden 155 in die GIK-Therapie-Gruppe und 157 Patienten in die Kontrollgruppe randomisiert. Bei allen Patienten war eine Reperfusionstherapie vorgesehen, welche lediglich bei 5 Patienten (1.6 %) nicht durchgeführt werden konnte. Primärer Endpunkt der Studie war der myokardiale Rettungsindex („Salvage Index“), definiert aus dem Verhältnis des geretteten Myokards (gemessen in einer Follow-up-Technetium-99m-Sestamibi-Szintigraphie nach 7 bis 14 Tagen) zum initialen Perfusionsdefekt (gemessen in einer akuten Szintigraphie im AMI).

Dieser myokardiale Rettungsindex erreichte bei der GIK-Gruppe einen Median von 0.5 [25te, 75te Perzentile: 0.18, 0.87] und bei der Kontrollgruppe einen Median von 0.48 [25te, 75te Perzentile: 0.27, 0.78], so dass bei einem p-Wert von 0.96 kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen sichtbar wurde. Nach einem Zeitraum von 6 Monaten lag die Mortalität in der GIK-Gruppe bei 5.8 %, in der Kontrollgruppe bei 6.4 % (p-Wert = 0.85), das relative Risiko betrug 0.92 [95 % Konfidenzintervall, 0.01 – 0.37]. Subgruppenanalysen zeigten, dass die GIK-Therapie nur bei Diabetikern mit einem erhöhten myokardialen Rettungsindex – mittlere Differenz 0.19 [95 % Konfidenzintervall, 0.01 bis 0.37]- verbunden war.

Somit konnte festgestellt werden, dass ein routinemässiger Gebrauch der GIK-Therapie bei Patienten, die im akuten Myokardinfarkt eine Reperfusionstherapie erhalten, den Anteil an gerettetem Myokard nicht erhöht. Jedoch scheint die GIK-Therapie den Myocardial Salvage bei den diabetischen Patienten zu verbessern.

## VII. LITERATURVERZEICHNIS

Antman EM, Giugliano RP, Gibson CM, McCabe CH, Coussement P, Kleiman NS, Vahanian A, Adgey AA, Menown I, Rupprecht HJ, Van der Wieken R, Ducas J, Scherer J, Anderson K, Van de Werf F, Braunwald E.

Abciximab facilitates the rate and extend of thrombolysis: results of the thrombolysis in acute myocardial infarction (TIMI) 14 trial. The TIMI 14 Investigators.  
Circulation 1999; 99:2720-2732

Apstein CS.

Glucose-insulin-potassium for acute myocardial infarction: remarkable results from a new prospective, randomised trial.  
Circulation 1998; 98:2223-2226

Apstein CS, Taegtmeyer H.

Glucose-insulin-potassium in acute myocardial infarction: the time has come for a large, prospective trial.  
Circulation 1997; 96:1074-1077

Behrenbeck T, Pellikka PA, Huber KC, Bresnahan JF, Gersh BJ, Gibbons RJ.

Primary angioplasty in myocardial infarction: assessment of improved myocardial perfusion with technetium-99m-isonitrite.  
J Am Coll Cardiol 1991; 17:365-372

Beller GA, Watson DD.

Physiological basis of myocardial perfusion imaging with the technetium 99m agents.  
Semin Nucl Med 1991; 21(3):173-81. Review.

Black AJ, Namay DL, Niederman AL, Lembo NJ, Roubin GS, Douglas JS, King SB.

Tear or dissection after coronary angioplasty: morphologic correlates of an ischemic complication.  
Circulation 1998; 79:103

Bode C, Smalling RW, Berg G, Burnett C, Lorch G, Kalbfleisch JM, Chernoff R, Christie LG, Feldman RL, Seals AA, Weaver WD.

Randomised comparison of coronary thrombolysis achieved with double-bolus reteplase (recombinant plasminogen activator) and front-loaded, accelerated alteplase (recombinant tissue plasminogen activator) in patients with acute myocardial infarction. The RAPID II Investigators.  
Circulation 1996; 95:891-898

Boersma E, Maas ACP, Deckers JW, Simoons ML.

Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour.  
Lancet 1996; 348:771-775

Boichot E, Sannomiya P, Escofier N, Germain N, Fortes ZB, Lagente V.

Endotoxin-induced acute lung injury in rats. Role of insulin.  
Pulm Pharmacol Ther 1999; 12:285-290

- Burns RJ, Gibbons RJ, Yi Q, Roberts RS, Miller TD, Schaer GL, Anderson JL, Yusuf S; CORE Study Investigators.  
The relationships of left ventricular ejection fraction, end-systolic volume index and infarct size to six-month mortality after hospital discharge following myocardial infarction treated by thrombolysis.  
J Am Coll Cardiol 2002 ; 39:30-36
- Cain BS, Harken AH, Meldrum DR.  
Therapeutic strategies to reduce TNF-alpha mediated cardiac contractile depression following ischemia and reperfusion.  
J Mol Cell Cardiol 1999; 31:931-947
- Canby RC, Silber S, Pohost GM.  
Relations of the myocardial imaging agents <sup>99m</sup>Tc-MIBI and <sup>201</sup>Tl to myocardial blood flow in a canine model of myocardial ischemic insult.  
Circulation 1990; 81(1):289-296
- Cave AC, Garlick PB.  
Ischemic preconditioning and intracellular pH: a <sup>31</sup>P NMR study in the isolated rat heart.  
Am J Physiol 1997; 272:H 544
- Cave AC, Ingwall JS, Friedrich J, Liao R, Saupe KW, Apstein CS, Eberli FR.  
ATP synthesis during low-flow ischemia: influence of increased glycolytic substrate.  
Circulation 2000; 101:2090-2096
- Ceremuzynski L, Budaj A, Czepiel A, Burzykowski T, Achremczyk P, Smielak-Korombel W, Maciejewicz J, Dziubinska J, Nartowicz E, Kawka-Urbanek T, Piotrowski W, Hanzlik J, Cieslinski A, Kawecka-Jaszcz K, Gessek J, Wrabec K.  
Low-dose glucose-insulin-potassium is ineffective in acute myocardial infarction: results of a randomised multicenter POL-GIK trial.  
Cardiovasc Drugs Ther 1999; 13:191-200
- Chin ER, Allen DG.  
Effects of reduced muscle glycogen concentration on force, Ca<sup>2+</sup> release and contractile protein function in intact mouse skeletal muscle.  
J Physiol (Lond) 1997; 498(Pt 1):17
- Christian TF, Behrenbeck T, Gersh BJ, Gibbons RJ.  
Relation of left ventricular volume and function over one year after myocardial infarction to infarct size determined by technetium-99-m-sestamibi.  
J Am Coll Cardiol 1991; 68:21-26
- Christian TF, Behrenbeck T, Pellikka PA, Huber KC, Chesebro JH, Gibbons RJ.  
Mismatch of left ventricular function and perfusion with Tc-99m-isonitrite following reperfusion therapy for acute myocardial infarctions: identification of myocardial stunning and hyperkinesia.  
J Am Coll Cardiol 1990; 16:1632-1638

Christian TF, Gitter MJ, Miller TD, Gibbons RJ.

Prospective identification of myocardial stunning using technetium-99m-sestamibi-based measurements of infarct size.

J Am Coll Cardiol 1997; 30:1633-1640

Collen D, Lijnen HR.

The fibrinolytic system in man: an overview.

In Collen D, Lijnen HR, Verstraete M (eds): Thrombolysis: Biological and Therapeutic Properties of New Thrombolytic Agents. p.I. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1985

Coller BS.

Potential non-glycoprotein IIb/IIIa effects of abciximab.

Am Heart J 1999; 138:S1-5

Cross HR, Radda GK, Clarke K.

The role of Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase activity during low flow ischemia in preventing myocardial injury: A <sup>31</sup>P, <sup>23</sup>Na and <sup>87</sup>Rb NMR spectroscopic study.

Magn Reson Med 1995; 34:673

Dave RH, Hale SL, Kloner RA.

Hypothermic, closed circuit pericardioperfusion: a potential cardioprotective technique in acute regional ischemia.

J Am Coll Cardiol 1998; 31:1667-1671

Davi G, Catalano I, Averna M, Notarbartolo A, Strano A, Ciabattini G, Patrono C.

Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus.

N Engl J Med 1990; 322:1769-1774

Depre C, Vanoverschelde JL, Melin JA, Borgers M, Bol A, Ausma J, Dion R, Wijns W.

Structural and metabolic correlates of the reversibility of chronic left ventricular ischemic dysfunction in humans.

Am J Physiol 1995; 268:H 1265

Depre C, Vanoverschelde JL, Taegtmeyer H.

Glucose for the heart.

Circulation 1999; 99:578-588

Diaz R, Paloasso EA, Piegas LS, Tajer CD, Moreno MG, Corvalan R, Isea JE, Romero G.

The ECLA (Estudios Cardiológicos Latinoamérica) Collaborative Group.

Metabolic modulation of acute myocardial infarction.

Circulation 1998; 98:2227-2234

Dixon SR, Whitbourn RJ, Dae MW, Grube E, Sherman W, Schaer GL, Jenkins JS, Baim DS, Gibbons RJ, Kuntz RE, Popma JJ, Nguyen TT, O'Neill WW.

Induction of mild systemic hypothermia with endovascular cooling during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction.

J Am Coll Cardiol. 2002; 40:1928-1934

Eberli FR, Weinberg EO, Grice WN, Horowitz GL, Apstein CS.

Protective effect of increased glycolytic substrate against systolic and diastolic dysfunction and increased coronary resistance from prolonged global underperfusion and reperfusion in isolated rabbit hearts perfused with erythrocyte suspensions.

Circ Res 1991; 68:466

Estudio Multicentrico Estreptoquinasa Republicas de Americas del Sur (EMERAS).

Randomised trial of late thrombolysis in patients with suspected acute myocardial infarction.

Lancet 1993; 342:767-772

Fath-Ordoubadi F, Beatt KJ.

Glucose-insulin-potassium therapy for treatment of acute myocardial infarction: an overview of randomised placebo-controlled trials.

Circulation 1997; 96:1152-1156

Fibrinolytic Therapy Trialists' Collaborative Group.

Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients.

Lancet 1994; 343:311-322

Forth W, Henschler D, Rummel W, Föstermann U, Starke K.

Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.

Urban & Fischer Verlag München, Jena 2001; 8.Auflage S. 550-580

Gawaz M, Neumann FJ, Ott I, Schiessler A, Schömig A.

Platelet function in acute myocardial infarction treated with direct angioplasty.

Circulation 1996; 93:229-237

Gibbons RJ, Miller TD, Christian TF

Infarct size measured by single photon emission computed tomographic imaging with Tc-99m-sestamibi.

Circulation 2000; 101:101-108

Gibbons RJ, Verani MS, Behrenbeck T, Pellikka PA, O'Connor MK, Mahmarian JJ, Chesebro JH, Wackers FJ.

Feasibility of tomographic Tc-99m-hexakis-2-methoxy-2-isonitrile imaging for the assessment of myocardial area at risk and the effect of treatment in acute myocardial infarction.

Circulation 1989; 80:1277-1286

Haider W.

Prävention von Stresswirkungen durch metabolische Beeinflussung des Energiestoffwechsels am Modell der extrakorporalen Zirkulation.

Wien Klin Wochenschr 1975, Nr.87 [Suppl 36]: 1-27

Haider W, Benzer H, Coraim F, Koshropur R, Mohl W, Müller M.

Postoperative Therapie durch Akute Parenterale Alimentation (APA) mittels hoher Dosen von Insulin und Glukose nach Operationen mit der Herz-Lungen-Maschine.  
Anaesthesist 1981; 30:53-63

Haider W, Hiesmayr M.  
Glukose-Insulin-Kalium (GIK) in der Prävention und Therapie bei myokardialer Ischämie.  
Wien Klin Wochenschr 2000; 112/7:310-321

Henderson AH, Most AS, Parmley WW, Gorlin R, Sonnenblick EH.  
Depression of myocardial contractility in rats by free fatty acids during hypoxia.  
Circulation Res 1970; 26:439-449

Hendrickson SC, St Louis JD, Lowe JE, Abdel-Aleem S.  
Free fatty acid metabolism during myocardial ischemia and reperfusion.  
Mol Cell Biochem 1997; 166:85

Heo J, Hermann GA, Iskandrian AS, Askenase A, Segal BL.  
New myocardial perfusion imaging agents: description and applications.  
Am Heart J 1988; 115(5):1111-1117. Review

Hoak JC, Connor WE, Eckstein JW, Warner ED.  
Fatty acid induced thrombosis and death: mechanisms and prevention.  
J Lab Clin Med 1964; 63:791

ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group.  
Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17.187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2.  
Lancet 1988; 2:349

Iskandrian AS.  
Dipyridamole sesta MIBI myocardial imaging.  
Am J Cardiol 1991; 68(6):674-675

Jain SK, Nagi DK, Slavin BM, Lumb PJ, Yudkin JS.  
Insulin therapy in type 2 diabetic subjects suppresses plasminogen activator inhibitor (PAI-1) activity and proinsulin-like molecules independently of glycaemic control.  
Diabet Med 1993; 10:27-32

Jonassen AK, Aasum E, Riemersma RA, Mjos OD, Larsen TS.  
Glucose-insulin-potassium reduces infarct size when administered during reperfusion.  
Cardiovasc Drugs Ther 2000; 14:615-623

Jonassen AK, Sack MN, Mjos OD, Yellon DM.  
Myocardial protection by insulin at reperfusion requires early administration and is mediated via Akt and p70s6 kinase cell-survival signaling.  
Circ Res 2001; 89:1191-1198

Kastrati A, Mehilli J, Dirschinger J, Schricke U, Neverve J, Pache J, Martinoff S, Neumann FJ, Nekolla S, Blasini R, Seyfarth M, Schwaiger M, Schomig A; Stent versus Thrombolysis for Occluded Coronary Arteries in Patients With Acute Myocardial Infarction (STOPAMI-2) Study. Myocardial salvage after coronary stenting plus abciximab versus fibrinolysis plus abciximab in patients with acute myocardial infarction: a randomised trial. Lancet 2002; 359:920-925

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

Kjekshus J, Mjos OD. Effect of free fatty acids on myocardial function and metabolism in the ischemic dog heart. J Clin Invest 1972; 51:1767-1776

Kurien V, Yates P, Oliver M. Free fatty acids, heparin and arrhythmias during experimental myocardial infarction. Lancet 1969; 2:185

Kurien VA, Yates PA, Oliver MF. The role of free fatty acids in the production of ventricular arrhythmias after acute coronary artery occlusion. Eur J Clin Invest 1971; 1:225-241

LATE Study Group. Late assessment of thrombolytic efficacy (LATE) study with Alteplase 6-24 h after onset of acute myocardial infarction. Lancet 1993; 342:759-766

Liedtke AJ, Nellis SH, Neely JR. Effects of excess free fatty acids on mechanical and metabolic function in normal and ischemic myocardium in swine. Circulation Res 1978; 43:652-661

Liu B, Clanachan AS, Schultz R, Lopaschuk GD. Cardiac efficiency is improved after ischemia by altering both the source and fate of protons. Circ Res 1996; 79:940.

Löffler G, Petrides PE. Biochemie und Pathobiochemie Springer Verlag 7.Auflage 2003; S. 396-429

Lopaschuk GD, Wambolt RB, Barr RL. An imbalance between glycolysis and glucose oxidation is a possible explanation for the detrimental effects of high levels of fatty acids during aerobic reperfusion of ischemic hearts. J Pharmacol Exp Ther 1993; 264:135

Mallet RT, Hartmann DA, Bunger R.

Glucose requirement for postischemic recovery of perfused working heart.

Eur J Biochem 1990; 188:481

Malmberg K. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group.

Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus.

BMJ 1997; 314:1512-1515

Malmberg K, Ryden L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenstrom A, Wedel H, Welin L.

Randomised trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year.

J Am Coll Cardiol 1995; 26:57-65

Mantle JA, Rogers WJ, Smith LR, McDaniel HG, Papapietro SE, Russell RO Jr, Rackley CE.

Clinical effects of glucose insulin potassium on left ventricular function and acute myocardial infarction : results from a randomized clinical trial.

Am Heart J 1981; 102:313-324

Medrano R, Lowry RW, Young UB, Weibaecher DG, Michael LH, Afridi I, He ZX, Mahmarian JJ, Verani MS.

Assessment of myocardial viability with Tc-99m-sestamibi in patients undergoing cardiac transplantation.

Circulation 1996; 94:1010-1017

Merin RG.

Myocardial metabolism.

In : Kaplan J (ed) Cardiovascular pharmacology, cardiac anesthesia, vol. 2 Grune & Stratton 1983, New York, 243-263

Michels KB, Yusuf S.

Does PTCA in acute myocardial infarction affect mortality and reinfarction rates ? A quantitative overview (meta-analysis) of the randomized clinical trials.

Circulation 1995; 91:476-485

Miller TD, Christian TF, Hopfenspirger MF, Hodge DO, Gersh BJ, Gibbons RJ.

Infarct size after acute myocardial infarction measured by quantitative tomographic Tc-99m-sestamibi imaging predicts subsequent mortality.

Circulation 1995; 92:334-341

Miller TD, Hodge DO, Sutton JM, Grines CL, O'Keefe JH, DeWood MA, Okada RD, Fletcher WO Jr, Gibbons RJ.

Usefulness of technetium-99m sestamibi infarct size in predicting posthospital mortality following acute myocardial infarction.

Am J Cardiol 1998; 81:1491-1493

Moffitt EA, Molnar GD, Pluth JR, White RD, McGoon DC.  
Effects on metabolism and cardiac output of glucose-potassium solution with and without insulin.  
Ann Thor Surg 1973; 15:1-15

Moses JW, Leon MB, Poppma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, Caputo RP, Kereiakes DJ, Williams DO, Teirstein PS, Jaeger JL, Kuntz RE; SIRIUS Investigators.  
Sirolimus-Eluting Stents versus Standard Stents in Patients with Stenosis in a Native Coronary Artery.  
N Engl J Med 2003; 349:1315-1323

Mousa SA, Cooney JM, Williams SJ  
Relationship between regional myocardial blood flow and the distribution of <sup>99m</sup>Tc-sestamibi in the presence of total coronary artery occlusion.  
Am Heart J 1990; 119(4):842-847

Mousa SA, Williams SJ, Sands H.  
Characterization of in vivo chemistry of cations in the heart.  
Journal of Nuclear Medicine 1987; 28:1351-1357

Nakagawa Y, Iwasaki Y, Kimura T, Tamura T, Yokoi H, Yokoi H, Hamasaki N, Nosaka H, Nobuyoshi M.  
Serial angiographic follow-up after successful direct angioplasty for acute myocardial infarction.  
Am J Cardiol 1996; 78:980-984

Neely JR, Morgan HE.  
The relationship between carbohydrate and lipid metabolism and the energy balance of heart muscle.  
Annu Rev Physiol 1974; 36:413

Neumann FJ, Blasini R, Schmitt C, Alt E, Dirschinger J, Gawaz M, Kastrati A, Schomig A.  
Effect of glykoprotein IIb/IIIa receptor blockade on recovery flow and left ventricular function after the placement of coronary-artery stents in acute myocardial infarction.  
Circulation 1998; 98:2695-2701

Newby LK, Rutsch WR, Califf RM, Simoons ML, Aylward PE, Armstrong PW, Woodlief LH, Lee KL, Topol EJ, Van de Werf F.  
Time from symptom onset to treatment and outcomes after thrombolytic therapy.GUSTO-1 Investigators.  
J Am Coll Cardiol 1996; 27:1646-1655

O'Connor MK, Gibbons FJ, Juni JE, O'Keefe J Jr., Ali A.  
Quantitative myocardial SPECT for infarct sizing: feasibility of a multicenter trial evaluated using a cardiac phantom.  
J Nucl Med 1995; 36:1130-1136

Oliver MF.

Metabolic response during impending myocardial infarction II: Clinical implications.  
Circulation 1972; 45:491-500

Oliver MF, Opie LH.  
Effects of glucose and fatty acids on myocardial ischemia and arrhythmias.  
Lancet 1994; 343:155-158

Opie LH.  
Metabolic response during impending myocardial infarction I. Relevance of studies of glucose and fatty acid metabolism in animals.  
Circulation 1972; 45:483-490

Pepine CJ, Holmes DR, Block PC, Brinker JA, Mark DB, Mullins CE, Nissen SE, Topolm EJ, Williams DO, goldberg S, Hirshfeld JW, Serruys PW.  
ACC Expert Consensus Document : Coronary Artery Stents.  
J Am Coll Cardiol 1996; 28:782-794

Pickup JC, Chusney GD, Thomas SM, Burt D.  
Plasma interleukin-6, tumor necrosis factor alpha and blood cytokine production in type 2 diabetes.  
Life Sci 2000; 67:291-300

Roe MT, Ohman EM, Maas AC, Christenson RH, Mahaffey KW, Granger CB, Harrington RA, Califf RM, Krucoff MW.  
Shifting the open-artery hypothesis downstream: the quest for optimal reperfusion.  
J Am Coll Cardiol 2001; 37:9-18

Rogers WJ, Russel RO Jr, McDaniel HG, Rackley CE.  
Effects of glucose-insulin-potassium infusion on myocardial metabolism in man.  
Am J Cardiol 1977; 40:421-428

Rogers WJ, Segall PH, McDaniel HG, Mantle JA, Russell RO Jr, Rackley CE.  
Prospective randomized trial of glucose-insulin-potassium in acute myocardial infarction: Effects on myocardial hemodynamics, substrates, and rhythm.  
Am J Cardiol 1979; 43 :801-809

Sabia PJ, Powers ER, Ragosta M, Sarembock IJ, Burwell LR, Kaul S.  
An association between collateral blood flow and myocardial viability in patients with recent myocardial infarction.  
N Engl J Med 1992; 327:1825

Satomi N, Sakurai A, Haranaka K.  
Relationship of hypoglycemia to tumor necrosis factor production and antitumor activity: role of glucose, insulin, and macrophages.  
J Natl Cancer Inst 1985; 74:1255-1260

Schaefer S, Prussel E, Carr LJ.  
Requirement of glycolytic substrate for metabolic recovery during moderate low flow ischemia.

J mol Cell Cardiol 1995; 27:2167

Schömig A, Kastrati A, Dirschinger J, Mehilli J, Schricke U, Pache J, Martinoff S, Neumann FJ, Schwaiger M.

Coronary stenting plus platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Stent versus Thrombolysis for Occluded Coronary Arteries in Patients with Acute Myocardial Infarction Study Investigators.

N Engl J Med 2000; 343:385-391

Schömig A, Ndrepepa G, Mehilli J, Schwaiger M, Schuhlen H, Nekolla S, Pache J, Martinoff S, Bollwein H, Kastrati A.

Therapy-dependent influence of time-to-treatment interval on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction treated with coronary artery stenting or thrombolysis.

Circulation 2003; 108:1084-1088.

Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schuhlen 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.

N Engl J Med 1996; 334:1084-1089

Serruys PW, Strauss BH, Beatt KJ, Bertrand ME, Puel J, Rickards AF, Meier B, Goy JJ, Vogt P, Kappenberger L.

Angiographic follow-up after placement of a self-expanding coronary-artery stent.

N Engl J Med 1991; 324:13-17

Severeid L, Connor WE, Long JP.

The depressant effect of fatty acids on the isolated rabbit heart.

Proc Soc Exp Biol Med 1969; 131:1239

Sobrevia L, Mann GE.

Dysfunction of the endothelial nitric oxide signalling pathway in diabetes and hyperglycaemia.

Exp Physiol 1997; 82:423-452

Sodi-Pallares D, Testelli M, Fishleder F.

Effects of an intravenous infusion of a potassium-insulin-glucose solution on the electrocardiographic signs of myocardial infarction.

Am J Cardiol 1962; 9:161-181

SPEED (Strategies for Patency Enhancement in the Emergency Department) Group.

Trial of abciximab with and without low-dose reteplase for acute myocardial infarction.

Circulation 2000; 101:2788-2794

Sun D, Nguyen N, DeGrado TR, Schwaiger M, Brosius FC 3rd.

Ischemia induces translocation of the insulin-responsive glucose transporter GLUT4 to the plasma membrane of cardiac myocytes.

Circulation 1994; 89:793-798

Taegtmeyer H.

Energy metabolism of the heart : From basic concepts to clinical applications.

Curr Probl Cardiol 1994; 19:59

The EPISTENT Investigators.

Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade.

Lancet 1998; 352:87-92

The GUSTO Investigators.

An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction.

N Engl J Med 1993; 329:673-682

The GUSTO IIb Angioplasty Substudy Investigators.

A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction.

N Engl J Med 1997; 336:1621

Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mähönen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P, for the WHO MONICA Project.

Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA Project populations.

Lancet 1999; 353:1547-1557

Tunstall-Pedoe H, Vanuzzo D, Hobbs M, Mähönen M, Zygimantas C, Kuulasmaa K, Keil U, for the WHO MONICA Project.

Estimation of contribution of changes in coronary care to improving survival, event rates, and coronary heart disease mortality across the WHO MONICA project populations.

Lancet 2000; 355:688-700

Van der Horst IC, Zijlstra F, van't Hof AW, Doggen CJ, de Boer MJ, Suryapranata H, Hoorntje JC, Dambrink JH, Gans RO, Bilo HJ; Zwolle Infarct Study Group.

Glucose-insulin-potassium infusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: the glucose-insulin-potassium study: a randomized trial.

J Am Coll Cardiol 2003; 42:784-791

Vaughn DE, Vanhoutte E, Declerck PJ, Collen D.

Streptokinase-induced platelet activation : prevalence and mechanisms.

Circulation 1991; 84:84

Verstraete M, Tygat G, Amera A, Vermeylen J.

Thrombolytic therapy with streptokinase using a standard dosage.

Thromb Diath Haemorr 1966; 16(suppl 21): 494

Wackers FJ, Berman DS, Maddahi J, Watson DD, Beller GA, Strauss HW, Boucher CA, Picard M, Holman BL, Fridrich R, et al.  
Technetium-99m hexakis 2-methoxyisobutyl isonitrile: human biodistribution, dosimetry, safety, and preliminary comparison to thallium-201 for myocardial perfusion imaging.  
J Nucl Med 1989; 30(3):301-311

Weaver WD, Simes RJ, Betriu A, Grines CL, Zijlstra F, Garcia E, Grinfeld L, Gibbons RJ, Ribeiro EE, DeWood MA, Ribichini F.  
Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review.  
JAMA 1997; 278:2093-2098

Weiss JN, Lamp ST.  
Glycolysis preferentially inhibits ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels in isolated guinea pig cardiac myocytes.  
Science 1987; 238:67

Weissler AM, Altschuld RA, Gibb LF, Pollack ME, Kruger FA.  
Effect of insulin on the performance and metabolism of the anoxic isolated perfused rat heart.  
Circulation Res 1973; 32:108-116

Xu KY, Zweier JL, Becker LC.  
Functional coupling between glycolysis and sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> transport.  
Circ Res 1995; 77:88

## **VIII. DANKSAGUNG**

Für die freundliche Bereitstellung des Themas dieser Arbeit danke ich dem Direktor des Deutschen Herzzentrums München und der I. Medizinischen Klinik des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München, Herrn Professor Albert Schömig.

Herrn Professor Kastrati danke ich für die Unterstützung in der statistischen Auswertung und Korrektur der Arbeit.

Besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Jürgen Pache für die Hilfe und Korrektur bei der Erstellung dieser Arbeit sowie Frau Dr. med. Julinda Mehilli für die Betreuung während der praktischen Durchführung der Studie.

Allen Mitarbeitern der Stentgruppe danke ich für die jederzeit hilfreiche Unterstützung bei der Durchführung der klinischen Follow-up-Untersuchungen.

Dem Pflegepersonal und den Ärztinnen und Ärzten im Herzkatheterlabor und auf den Stationen danke ich für die freundliche Zusammenarbeit.

Meinem Freund Thomas Schneiter danke ich für die moralische Unterstützung beim Erstellen dieser Arbeit.

Meinem Bruder Jürgen Roskopf danke ich für die zahlreichen und wertvollen Computer-Tipps.