



Rainer Dietz

Akuter Myokardinfarkt

(Akademievorlesung am 19. Januar 1995)

In: Berichte und Abhandlungen / Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften
(vormals Preußische Akademie der Wissenschaften) ; 2.1996, S.203-213

Persistent Identifier: [urn:nbn:de:kobv:b4-opus-29418](https://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:kobv:b4-opus-29418)

Die vorliegende Datei wird Ihnen von der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften unter einer Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (cc by-nc-sa 4.0) Licence zur Verfügung gestellt.



Rainer Dietz

Akuter Myokardinfarkt

(Akademievorlesung am 19. Januar 1995)

1 Herausforderung an die Medizin

Obwohl die moderne Medizin große Fortschritte in der Behandlung des Myokardinfarktes im Krankenhaus aufzuweisen hat, ist die Akutsterblichkeit bei diesem Krankheitsbild immer noch sehr hoch: Nahezu die Hälfte der Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt versterben, bevor sie überhaupt in das Krankenhaus aufgenommen werden können. Diese hohe Sterblichkeitsrate läßt sich nur dann vermindern, wenn es durch Aufklärung gelingt, Patienten und Angehörige über die notwendigen Schritte bei dem Eintreten eines solchen Ereignisses gut zu informieren. Dazu gehört auch das Wissen um eine unverzügliche Einweisung in eine Intensivstation. Es sind im wesentlichen 3 Ziele, die dann mit der Behandlung im Krankenhaus verfolgt werden:

1. Die Überwachung des Patienten, damit bei lebensbedrohlichen Rhythmusstörungen (Kammerflimmern, Herzstillstand) sofort lebensrettende Maßnahmen eingeleitet werden können.
2. Die Wiedereröffnung des Infarktgefäßes, um so den akuten Schaden am Herzmuskelgewebe möglichst klein zu halten.
3. Die Einleitung einer individuell angepaßten Therapie für die Phase nach dem Infarkt, um so den erzielten Gewinn in eine anhaltende Periode mit hoher Lebensqualität für den Patienten umsetzen zu können.

2 Prävention der koronaren Herzerkrankung: Nur bedingt erfolgreich

Auf den ersten Blick erscheint die Verhinderung des Infarktes als die sinnvollste und lohnendste Aufgabe. Wenn es gelingt, durch geeignete Maßnahmen Risikofaktoren bei betroffenen Patienten abzubauen, dann sollte eine

wirkungsvolle Strategie der Infarktvorbeugung damit gewährleistet sein. Obwohl heute das Wissen auch in der breiten Bevölkerung vorhanden ist, welche Maßnahmen geeignet sind zur Vorbeugung gegen den Infarkt, ist der Erfolg dieser Maßnahmen doch sehr begrenzt. Der wesentliche Grund hierfür dürfte darin liegen, daß die Maßnahmen, die ergriffen werden müssen, von den Patienten selbst viel Selbstdisziplin und tägliches Bemühen erfordern. So nimmt es nicht Wunder, daß die Senkung eines erhöhten Blutdruckes mit Medikamenten und die Reduktion erhöhter Cholesterinwerte im Blut mit Lipidsenkern in der Regel leichter zu erreichen ist, als die Beendigung des Zigarettenkonsums. Ebenso schwierig sind zwei weitere Änderungen des Verhaltens durchzusetzen: die anhaltende Gewichtsreduktion und die Anregung zu mehr sportlicher Ausdauerbetätigung.

Wir werden es deshalb jetzt und in Zukunft weiter mit einer großen Zahl von Patienten zu tun haben, die unter dem Verdacht eines akuten Infarktes in das Krankenhaus aufgenommen werden. In dieser Phase ist das wichtigste zunächst: Das Erkennen der bedrohlichen Situation.

3 Klinische Symptomatik des akuten Myokardinfarktes

Es gibt geradezu klassische Konstellationen, die auch einen Laien an die Diagnose „akuter Myokardinfarkt“ denken lassen. Eine solche Situation liegt vor z. B., wenn ein übergewichtiger Hochdruckpatient am Abend nach einem opulenten Mahl in die kalte Nachtluft tritt und einen stechenden Schmerz in der Herzgegend spürt. Dieser Schmerz kann so stark sein, mit Ausstrahlung in die linke Schulter und den linken Arm, daß der Patient auch eine leichte Aktentasche, die er in der Hand trägt, fallen läßt. Sollte er eben noch eine Zigarette geraucht haben, so schmeckt sie ihm jetzt nicht mehr und wenige Treppeinstufen stellen eine übermäßige Belastung dar.

Das Tückische ist allerdings, daß ein Myokardinfarkt auch im ganz anderen Gewand auftreten kann als in dieser klassischen Konstellation. So können die Schmerzen vorwiegend in die Magengrube lokalisiert sein, und es kann eine Ausstrahlung in den Unterkiefer, den rechten Arm oder zwischen die Schulterblätter als Warnsignal wahrgenommen werden. Kommt zu diesen Schmerzen noch vegetative Symptomatik in Form von Schwitzen, Übelkeit, Herzrasen oder auch sehr langsamer Herzschlag hinzu, so sollte in jedem Fall an die Verdachtsdiagnose: akuter Herzinfarkt gedacht werden.

Bereits in diesen ersten Minuten nach Eintreten eines akuten Myokardinfarktes können zwei Komplikationen auftreten, die mit dem weiteren Leben nicht vereinbar sind. Das sind Herzrhythmusstörungen in Form von Aussetzern der

normalen Herzschlagfolge bis zum Herzstillstand oder sehr schnelle Herzrhythmusstörungen, die dann in Kammerflimmern übergehen können. Diese Komplikationen können außerhalb des Krankenhauses nur dann überstanden werden, wenn in der Nähe sachkundige Laien sind, die das 1×1 der Herzdruckmassage und Beatmung solange beherrschen und anwenden, bis ein Notarzt oder ein Krankenwagen zur Stelle ist.

Jeder kennt aus dem eigenen Bekanntenkreis Personen, die trotz Fehlen jeglicher ärztlicher Hilfe oder sogar zu Hause ganz allein einen Infarkt durchgemacht haben und trotzdem überlebt haben. Diese Beispiele sollten allerdings nicht zu der Annahme verleiten, daß der Verlauf eines Infarktes schicksalsbedingt entweder ohnehin überlebt wird oder zum Tode führt, unabhängig davon, ob eine Behandlung im Krankenhaus erfolgt war oder nicht. Allerdings waren noch bis vor 15 Jahren die Sterblichkeitsraten beim akuten Myokardinfarkt auch bei Behandlung im Krankenhaus hoch, nämlich in der Größenordnungen von 20%. Daß sie inzwischen deutlich unter 10% liegen, ist darauf zurückzuführen, daß sich die Behandlung des akuten Myokardinfarktes im Krankenhaus nicht mehr wie früher lediglich auf eine Überwachung begrenzt mit Interventionen nur im Komplikationsfall, sondern daß inzwischen ein aktives Vorgehen die Regel ist.

4 Wettlauf mit der Zeit

Überspitzt kann man formulieren, daß in der Frühphase des Infarktes jede gewonnene Minute nicht nur ein Zugewinn an zukünftiger Lebenserwartung für den Patienten bedeutet, sondern auch ein erhebliches Mehr an Lebensqualität. Warum ist in der Frühphase des Infarktes jede Minute wichtig? Das Verständnis hierzu gibt der zeitliche Ablauf der Herzmuskelschädigung nach einem eingetretenen Infarkt. In dem Versorgungsareal eines Herzkranzgefäßes beginnt nach ca. 30 Minuten der Tod einiger Herzmuskelzellen. Diese Herzmuskelzellen liegen in der inneren Schicht des Herzmuskels, die zum Hohlraum hingewandt ist. In den nächsten 4 Stunden schreitet diese Front der absterbenden Zellen von innen nach außen vor und erreicht die endgültige Größe des Infarktes in einem Zeitraum zwischen 8 und 12 Stunden nach Eintreten der akuten Schmerzsymptomatik. Aus diesem zeitlichen Ablauf wird verständlich, warum eine frühe Intervention mit dem Ziel, das Infarktgefäß wiederzueröffnen, so viel mehr an noch aktivem Herzmuskelgewebe erhalten kann und weshalb so der eingetretene Schaden sehr begrenzt werden kann. Da die akute Sterblichkeit während des Myokardinfarktes in hohem Maß von der Größe des Myokardschadens abhängt, und dann davon wiederum auch die

Lebensqualität des Patienten im Anschluß an einen Herzinfarkt, so ist es verständlich, daß alle Maßnahmen in der Akutphase darauf gerichtet sind, sehr schnell und sehr effektiv das verschlossene Infarktgefäß wiederzueröffnen. Geschieht dies nicht, so können im Rahmen des akuten Myokardinfarktes Komplikationen entstehen, die in aller Regel draußen ohne ärztliche Versorgung nicht überlebt werden können.

5 Komplikationen in der Frühphase des Myokardinfarktes

Neben den bradykarden und tachykarden Herzrhythmusstörungen fürchten wir in der Phase des akuten Myokardinfarktes noch andere Komplikationen. Dazu gehören die Ruptur, d. h. das Austreten von Blut aus dem Hohlraum des Herzmuskels durch das zugrundegehende Myokardgewebe im Infarktbereich in den Herzbeutel. Diese akute Blutung in das Perikard kann nur überlebt werden, wenn durch Entlastung von außen, d. h. durch eine Perikardpunktion, zunächst die Kreislaufverhältnisse stabilisiert worden sind. Hat der akute Myokardinfarkt die Herzscheidewand – das Septum – betroffen, so kann bei Zugrundegehen von Myokardgewebe in diesem Fall eine unnatürliche Verbindung zwischen linker und rechter Herzkammer entstehen. Häufiger als die beiden soeben beschriebenen Komplikationen ist die Bildung eines Gerinnsels, eines sogenannten Thrombus an der Herzinnenwand, in dem Bereich des entstandenen Infarktes, da sich hier die Wand des Herzmuskels nicht mehr bewegt. Löst sich dieser Thrombus von der Herzinnenwand ab, so kann er mit dem Blutstrom in die Gehirnarterien fortgeschwemmt werden, was dann als mittelbare Folge des Herzinfarktes zu einem Schlaganfall mit halbseitiger Lähmung führen kann. Wichtig ist, solche Komplikationen rechtzeitig zu erkennen, um sie auch rechtzeitig behandeln zu können.

6 Wie kommt es zu einem Verschuß eines Herzkranzgefäßes?

Normalerweise ist der Innendurchmesser einer Herzkranzarterie so groß, daß dieses Gefäß Blutmengen fördern kann, die bis zu dem achtfachen über dem wirklichen Bedarf in Ruhe liegen. Deshalb werden auch häufig Einengungen dieser Gefäße nicht oder auch noch nicht bemerkt, ehe sie ein kritisches Ausmaß erreicht haben. In der Regel fängt die klinische Symptomatik nicht an, bevor nicht ca. 70% des ursprünglichen Querschnitts eingeengt sind. Auch dann treten im Regelfall die Beschwerden in Form von Angina pectoris nicht in Ruhe auf, sondern der Patient verspürt zunächst bei stärkeren Belastungen

ein Engegefühl in der Brust, das nach Beendigung der Anstrengung wieder nachläßt.

Welche Verfahren sind nun geeignet, um solche Verengungen der Herzkranzgefäße zu erkennen? Es steht immer wieder in der Laienpresse zu lesen, daß inzwischen Techniken und Geräte entwickelt worden sind, mit denen es ohne Eingriff gelänge, eine Herzkranzgefäßverengung zu erkennen. Das ist leider nicht richtig so. Die nichtinvasiven Untersuchungen, wie das Belastungs-EKG und Thalliumsszintigraphie mit Belastung können mit einer ca. 70%igen Sicherheit zu erkennen geben, daß eine Minderversorgung des Herzmuskels vorliegt. Sie können beide jedoch nicht zeigen, an welchem Herzkranzgefäß eine Engstelle vorliegt und wie stark diese Engstelle ausgebildet ist. Diese Information ist jedoch notwendig, wenn eine Entscheidung herbeigeführt werden soll, was in Zukunft das beste Vorgehen für den Patienten ist. Um diese Entscheidung zu treffen, ist es nach wie vor immer noch notwendig, mittels einer Herzkatheteruntersuchung, d. h. mit dem Vorbringen eines Katheters in den Abgang der linken und der rechten Herzkranzarterie und dem Einspritzen von Kontrastmittel diese Gefäße direkt darzustellen und zu beurteilen.

Es gibt aber auch für Spezialfälle neuere Methoden, mit denen man die Beschaffenheit der Gefäße auf ihrer Innenseite noch besser erkennen kann: Dazu gehört einmal das sogenannte Angioskop, mit dem ein direkter Blick in das Lumen der Herzkranzgefäße möglich ist. Dieses Verfahren hat unsere Erkenntnisse über die Ursachen des akuten Myokardinfarktes erheblich erweitert. Die angioskopischen Untersuchungen im akuten Myokardinfarkt haben ergeben, daß in über 90% der Fälle ein Gerinnsel das verbliebene Restlumen einer eingeengten Herzkranzarterie komplett verschlossen hat. Diese Erkenntnis war auch Bestätigung für die Richtigkeit des Behandlungsansatzes mit gerinnungsauflösenden Medikamenten, sogenannten Thrombolytika.

Ein zweites neues Verfahren ist der sogenannte intravasale Ultraschall. Es gibt für spezielle Fragestellungen noch genauere Bilder von den 3 Schichten, aus denen ein Herzkranzgefäß aufgebaut ist. Mit diesen Verfahren lassen sich insbesondere die Erfolge der neueren invasiven Verfahren, wie direktonaler Atherektomie und Stentimplantation besser beurteilen.

7 Wie läßt sich ein verschlossenes Herzkranzgefäß wiedereröffnen?

Die kritische Stelle im Bereich der Einengung eines Herzkranzgefäßes ist die sogenannte Schulter, wo die normale Gefäßinnenhaut auf den Bereich stößt, an dem abgelagerte Lipoproteine eine sogenannte Plaque bilden und das Ge-

fäß einengen. Die Krise in der Entwicklung einer Plaque wird in der Regel durch eine Blutung in diese Plaque eingeleitet. Dabei kann bei einer gedeckten Blutung dadurch das Volumen der Plaque so wachsen, daß die Einengung kritischer wird oder bei Einreißen der Plaque kann ein sogenannter Initialthrombus an den Rändern dieses Risses entstehen. Dieser Initialthrombus ist der Motor für die weitere Aktivierung von Gerinnungsfaktoren, die schlußendlich in einen verschließenden Thrombus münden können. Was ist in einer solchen Situation eines akuten Verschlusses eines Herzkranzgefäßes durch ein Gerinnsel zu tun? Zwei Verfahren konkurrieren heutzutage miteinander: die Ballonangioplastie oder PTCA (percutaneous transluminal coronary angioplasty) und die intravenöse Thrombolyse. Ziel beider Verfahren ist die schnelle Wiedereröffnung des Infarktgefäßes. Der Vorteil der intravenös verabreichten Thrombolytika ist es, daß sie in jedem Krankenhaus auf einer Intensivstation verabreicht werden können. Daher ist auch der Beginn der Behandlung mit diesen Medikamenten zu einem früheren Zeitpunkt nach Eintreffen des Patienten im Krankenhaus möglich als dies bei der Angioplastie der Fall ist. Die Wiedereröffnung mittels eines Ballonkatheters erfordert zum einen eine 24-Stunden Rufbereitschaft eines erfahrenen Katheterteams und einen entsprechend ausgerüsteten Herzkathetermeßplatz. Dem Nachteil der längeren Vorbereitungszeit für eine invasive Katheteruntersuchung steht aber gegenüber, daß die Thrombolytika in der Regel zwischen 60 und 90 Minuten Zeit benötigen, bis das Gerinnsel aufgelöst ist. Diese Zeit liegt bei der Herzkatheteruntersuchung nach Beginn der invasiven Prozedur nur bei 10–15 Minuten. Ein weiterer Nachteil der gerinnungsauflösenden Medikamente ist es, daß sie die zugrundeliegende Engstelle des Herzkranzgefäßes selbst nicht beeinflussen können, sondern nur den verschließenden Thrombus auflösen. Häufig kommt es daher nach zunächst erfolgreicher Wiederauflösung des Gerinnsels zu einem erneuten Verschuß oder zu heftigen pectanginösen Beschwerden des Patienten, die auf eine verbliebene hochgradige Einengung des Herzkranzgefäßes hinweisen. Begünstigt wird der erneute Verschuß des Infarktgefäßes nach Gabe von Thrombolytika durch deren spezifische Aktivierung von gerinnungsfördernden Faktoren. Diese Punkte fallen bei der kathetertechnischen Wiedereröffnung des Infarktgefäßes weg. Zusammenfassend kann man heute diese beiden Verfahren so beurteilen, daß insbesondere für den Patienten mit hohem Risiko, einen großen Infarkt mit vielen Komplikationen zu erleben, die schnelle Wiedereröffnung des Infarktgefäßes mittels Ballonangioplastie die überlegene Methode darstellt. Dieses Verfahren ist allerdings in der Bundesrepublik nicht einmal für 3% der Bevölkerung gegeben.

8 *Wie kann der erneute Verschuß (nach erfolgreicher Wiedereröffnung) des Infarktgefäßes erkannt werden?*

Entscheidend für den weiteren klinischen Verlauf des Patienten nach einem akuten Myokardinfarkt ist die Kontrolle darüber, ob das Infarktgefäß offen bleibt oder ob ein erneuter Verschuß aufgetreten ist. Häufig ist es schwer, anhand der klinischen Symptomatik die Diagnose eines erneuten Verschlusses des Infarktgefäßes zu stellen. Auch das EKG kann in dieser Phase nur von eingeschränkter Tauglichkeit sein, da in Abhängigkeit von dem zuvor entstandenen Schaden am Myokard keine oder nur so geringe EKG-Veränderungen auftreten können, daß sie auch geübten Intensivmedizinern verborgen bleiben. Wir haben daher in der Franz-Volhard-Klinik in Berlin-Buch vier Überwachungsplätze in der Intensivstation so eingerichtet, daß hier eine kontinuierliche Überwachung mit Trenddarstellung der ST-Streckenveränderungen und Veränderungen des QRS-Vektors aus dem dreidimensionalen EKG möglich sind. Diese online-Überwachung macht es möglich, ohne Zeitverzug einen drohenden Wiederverschuß eines Herzkranzgefäßes zu erkennen und entsprechende Maßnahmen schnell einzuleiten. Die häufigsten Ursachen, die einem erneuten Verschuß eines Infarktgefäßes zugrunde liegen nach zuvor erfolgreicher Wiedereröffnung, sind ein lokaler Thrombus und/oder eine Dissektion. Eine Dissektion ist ein Einriß in die innere Gefäßhaut, wobei sich neben dem eigentlichen Lumen dann ein zweites Lumen mit Blut füllen kann. Es gelingt heute in mehr als 90% solcher wiederauftretenden Verschlüsse, das Gefäß kathetertechnisch zu rekanalisieren. Wenn eine größere Dissektion vorgelegen hat, läßt sich häufig eine stabile Situation nur dadurch erreichen, daß ein sogenannter Stent – eine Gefäßstütze – über einen Ballon eingebracht wird. Diese Stents bestehen aus beschichtetem Edelstahl und entfalten sich entweder im Gefäß selbst oder werden durch Aufblasen des Ballons an die Gefäßinnenwand angepreßt. Dieses Verfahren hat sich als überlegene Methode für die Stabilisierung derart bedrohlicher Situationen inzwischen herausgestellt.

Wenn es nun gelungen ist, den Patienten durch diese komplikationsreichen Phasen des akuten Myokardinfarktes sicher hindurchzubringen, so kann er in der Regel nach 2–3 Wochen die Klinik verlassen. Meist schließt sich daran ein 4-wöchiger Aufenthalt in einer Rehabilitationsklinik an. Sollten bereits schon bei diesem Aufenthalt oder in der nachfolgenden Phase zu Hause wiederum pectanginöse Beschwerden auftreten, so muß daran gedacht werden, daß die zunächst erfolgreiche Aufweitung der Engstelle oder des Verschlusses wieder eine Re-Stenose, eine erneute Einengung, aufweisen kann.

9 Welche Ansätze gibt es, um die wiederauftretende Einengung (Re-Stenose nach Ballonangioplastie) zu verhindern?

Die Re-Stenose nach erfolgreicher Ballonangioplastie bleibt das große Handicap der sonst so erfolgreichen Verfahren in der interventionellen Kardiologie. In ca. 40–50% der Patienten bildet sich an der Stelle der zunächst erfolgreichen Aufweitung des Herzkranzgefäßes wieder eine Lumeneinengung, die in ihrem Ausmaß mehr als 50% des ursprünglichen Gefäßquerschnittes betrifft. Da weltweit zur Zeit ca. 1 Mio. Ballonangioplastien pro Jahr durchgeführt werden, läßt sich aus dieser Zahl und aus der Re-Stenosehäufigkeit die Größenordnung dieses Problems abschätzen. Dementsprechend gab es auch schon in den vergangenen 10 Jahren sehr viele Ansätze, über systemisch wirkende Medikamente die Re-Stenose erfolgreich zu beeinflussen. Leider waren alle diese Ansätze bislang nicht erfolgreich, obwohl Austestungen zuvor in tierexperimentellen Modellen der Re-Stenose durchaus den Wert solcher Behandlungsstrategien haben erkennen lassen. An der Franz-Volhard-Klinik in Berlin-Buch gehen zwei Arbeitsgruppen unterschiedlichen Strategien nach, die zum Ziel haben, die Re-Stenose zu verhindern: In der Gruppe von Rüdiger von Harsdorf geht man einem interessanten Befund nach, der von der Gruppe um Epstein am National Heart Institut in Bethesda in *Science* 1994 veröffentlicht wurde. Diese Gruppe hatte gefunden, daß in dem Material aus koronaren Re-Stenosen eine hohe Koinzidenz des Zytomegalivirusgenoms und dem positiven Nachweis eines tumor suppressor proteins p53 nachzuweisen war. Die Hypothese dieser Autoren läßt sich verkürzt so formulieren: Das sonst aus der Onkologie bekannte tumor suppressor protein p53 ist in seiner normalen Aktivität dafür verantwortlich, daß es nach Endothelschädigung nicht zu einem ungezügelter Wachstum der glatten Gefäßmuskulatur kommt. Wird die normale Aktivität dieses p53 jedoch behindert, kann an der Stelle einer Endothelläsion ein ungezügelter Wachstum der darunterliegenden glatten Gefäßmuskelzellen stattfinden und es kommt zur Re-Stenose. Die Autoren fanden, daß durch die Ballonangioplastie es offensichtlich zu einer Wiederaktivierung der DNA von Zytomegalie-Viren in Gefäßzellen kommen kann. Spezifische Virusproteine, die durch die Aktivierung lokal synthetisiert werden, hemmen dann die normale Aktivität des p53.

Diese Resultate haben die Gruppe um Rüdiger von Harsdorf zu folgendem Projekt stimuliert: Gentherapie der Re-Stenose nach koronarer Angioplastie mittels adenoviral vermittelter lokaler Überexpression von p53. Die Hypothese dieses gentherapeutischen Antrages ist es, daß das tumor suppressor protein p53 das Wachstum der glatten Muskelzellen auch in dem Bereich nach erfolgreicher Ballonangioplastie hemmt. Wenn es gelingt, an dieser Stelle

eine Überexpression von p53 gentherapeutisch zu induzieren, könnte damit das ungezügelte Wachstum glatter Gefäßmuskelzellen verhindert werden. Die Ziele des Vorhabens lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

1. Nachweis der Proliferationshemmung glatter Gefäßmuskelzellen durch Überexpression von p53 in vivo
2. Nachweis der Proliferationshemmung in vivo am Tiermodell
3. Nachweis der Reduktion von Re-Stenosen nach Ballonangioplastie durch p53 im Großtiermodell
4. Erst wenn diese Zielsetzungen 1–3 erreicht werden, kann der Beginn klinischer Studien mit adenoviralem Gentransfer erwogen werden.

Eine zweite Arbeitsgruppe um Dietrich Gulba in der Franz-Volhard-Klinik geht in ihrem Ansatz zur Verhinderung von Re-Stenosen von einer anderen Beobachtung aus: Nach erfolgreicher Ballonangioplastie wird der ursprüngliche Gewinn durch drei verschiedene Prozesse wieder aufgebraucht: Das ist 1. ein sogenannter elastischer Rückstelleffekt (recoil) und das ist 2. eine lokale Thrombusformation im Bereich der Ballonangioplastie und 3. ein Wachstum glatter Gefäßmuskelzellen aus der Media der Gefäße in die Intima. Diese Arbeitsgruppe hat für ihr Vorhaben folgende Hypothese formuliert: Lokale Thrombosen sind die Matrix für Re-Stenosen an der Stelle der zunächst erfolgreichen Ballonangioplastie. Die Verhinderung dieser lokalen Thrombosen durch die Überexpression einer lokalen t-PA, die nicht hemmbar ist, würde die Re-Stenosen reduzieren. Auch bei diesem Projekt handelt es sich also um ein gentherapeutisches Projekt mit dem Ziel, die neointimale Proliferation glatter Gefäßmuskelzellen durch eine Überexpression einer PAI resistenten t-PA-Mutante zu verhindern. Die Ziele des Vorhabens lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. Nachweis der Überexpression der t-PA-Mutante durch Liposom, Lipofectin und Lipofectamin vermittelten Gentransfer in glatten Muskel- und Endothelzellen in vitro
2. Bestimmung des antiproliferativen Effektes der Überexpression der TNK-Mutante an Gefäßläsionen dilatierter Carotiden des Kaninchens in vivo.

Beiden Projekten ist gemeinsam, daß sie im Gegensatz zu den bisherigen Ansätzen bei der Verhinderung der Re-Stenose keine Medikamente einsetzen müssen, die in hohen Konzentrationen überall im Körper vorhanden sein müssen, obwohl sie nur wenige Millimeter eines Gefäßes eigentlich beeinflussen sollen. Beide Projekte haben in ihrem Ansatz vielmehr gemein, daß sie versuchen, die Intervention auf dieses sehr kleine Gefäßareal zu begrenzen durch lokales Einbringen von Faktoren in diesen Gefäßbereich, die entweder geeignet sind, eine frühe Thrombusbildung zu verhindern oder/und ein unge-

zügelt Wachstum glatter Gefäßmuskelzellen zu begrenzen. Im Moment läßt sich jedoch noch nicht abschätzen, ob die ersten Stufen dieser Ansätze so erfolgreich sind, daß an eine Übertragung auf die humane Re-Stenose gedacht werden kann.

10 Warum ist ein offenes Infarktgefäß für die Lebenserwartung und die Lebensqualität des Patienten wichtig?

Wir haben es nach einem überstandenen Infarkt nicht nur mit Veränderungen im Infarktgefäß zu tun, die wir günstig beeinflussen wollen, sondern auch mit Veränderungen der Größe und der Funktion der linken Herzkammer. Gelingt es nicht, das Infarktgefäß frühzeitig zu eröffnen und ist ein großes Infarktareal entstanden, so ist die häufige Folge dieses Zustandes anhaltende Umbauvorgänge am Herzmuskel, die schlußendlich zu dem Bild einer manifesten Herzinsuffizienz führen. Interessanterweise treffen diese Umbauvorgänge in erster Linie auch Myokardgewebe, das gar nicht primär vom Infarkt betroffen wurde. Dieser erhaltene Teil kontraktionsfähigen Gewebes der linken Herzkammer zeigt in den ersten Tagen und Wochen nach einem großen Infarkt sogar eine verstärkte Arbeit in diesem Bereich, um den Ausfall des Infarktareals zu kompensieren. In den folgenden Monaten wird jedoch eine zunehmende Erweiterung der linken Herzkammer beobachtet und es kommt zu einer zunehmend nachlassenden Pumpleistung in diesem ursprünglich gut funktionierenden Myokardareal. Diese Vorgänge werden als Remodeling bezeichnet. Die molekularen Mechanismen, die zu diesen Umbauvorgängen führen, lassen sich unter der Arbeitshypothese „response to injury“, d. h. also Antwort auf eine Myokardschädigung zusammenfassen. Es kommt nach einem großen Infarkt zu einer Änderung des Phänotyps. Vereinfachend kann man die Phase nach dem Infarkt bezeichnen als eine Phase des Wachstums und der Entwicklung. Im Bereich des nichtischämisch geschädigten Myokards kommt es in den Wochen nach dem Infarkt zu einem Anstieg von Angiotensinogen und Konversionsenzym. Als Folge der Aktivierung des lokalen Renin-Angiotensin-Systems im Myokard ist eine vorübergehende Aktivierung der Protoonkogene c-fos, c-myc, c-jun zu betrachten, die ihrerseits wiederum eine Änderung der Genexpression induziert, die langfristig bestehen bleibt. Diese ist dann gekennzeichnet durch die morphologische Konsequenz in der Proliferation von Fibroblasten und Myozyten. Interessanterweise entsprechen diese Muster in der Genexpression der Reexpression eines fetalen Programms.

Die Hypertrophie des linken Ventrikels in der Postinfarktphase ist damit nicht gleichbedeutend mit einer quantitativen Zunahme von Myozyten. Während

Hochleistungssportler unter einem Training tatsächlich eine linksventrikuläre Hypertrophie mit vorzüglicher Proliferation der Myozyten aufweisen, ist die Hypertrophie in der Postinfarktphase durch eine vorzügliche Proliferation von Bindegewebe mit Einlagerung von Fibroblasten und Neubildung von Kollagen gekennzeichnet. Es ist verständlich, daß ein so hypertrophiertes Myokard qualitativ sich anders verhält und eine andere diastolische Dehnbarkeit aufweist als ein gesundes Myokard. Diese grundsätzlichen Erkenntnisse und insbesondere die Stimulation des intrakardialen Renin-Angiotensin-Systems nach Infarkt führten zu dem therapeutischen Einsatz von ACE-Hemmern in der Postinfarktphase. Die heute vorliegenden Mortalitätsstudien mit ACE-Hemmern nach Myokardinfarkt zeigen, daß durch diesen frühzeitigen Einsatz dieser Medikamentengruppe die Lebenserwartung von Patienten mit großen Infarkten verbessert werden kann und es auch zu einer Zunahme der Lebensqualität kommt.

In der Franz-Volhard-Klinik in Berlin-Buch beschäftigen sich mehrere Gruppen mit der Aufdeckung der Mechanismen, die zur Stimulation des kardialen Renin-Angiotensin-Systems nach Infarkt führen und mit anderen Mechanismen, die diese Umbauvorgänge einleiten.

Das Thema dieses Vortrages „Der akute Myokardinfarkt“ beschrieb zunächst nur ein akutes dramatisches klinisches Bild. Neben Fortschritten in der klinischen Betreuung solcher Patienten hängen zukünftige Fortschritte in der Behandlung derartiger Herzkreislauferkrankungen aber in zunehmendem Maße davon ab, daß die molekularen Mechanismen dieser pathologischen Zustände aufgedeckt werden. Ihre Aufklärung ist Voraussetzung für gezielte therapeutische Maßnahmen der Zukunft.